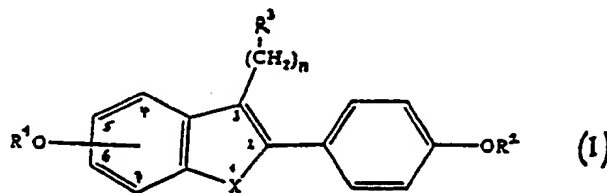




(51) Internationale Patentklassifikation ⁵ : C07D 307/80, 307/81, 333/56 C07D 333/58, A61K 31/38 A61K 31/34	A1	(11) Internationale Veröffentlichungsnummer: WO 92/21669 (43) Internationales Veröffentlichungsdatum: 10. Dezember 1992 (10.12.92)
(21) Internationales Aktenzeichen: PCT/DE92/00435 (22) Internationales Anmeldedatum: 25. Mai 1992 (25.05.92) (30) Prioritätsdaten: P 41 17 512.3 25. Mai 1991 (25.05.91) DE (71) Anmelder (für alle Bestimmungsstaaten ausser US): SCHE- RING AKTIENGESELLSCHAFT [DE/DE]; Berlin und Bergkamen, Müllerstr. 170/178, D-1000 Berlin 65 (DE). (72) Erfinder; und (75) Erfinder/Anmelder (nur für US) : VON ANGERER, Erwin [DE/DE]; Regensburger Str. 6, D-8401 Graßlfing (DE). ERBER, Sebastian [DE/DE]; Rabenhorststr. 9, D-1000 Berlin 27 (DE). SCHNEIDER, Martin [DE/DE]; Schluchseestr. 6a, D-1000 Berlin 28 (DE).	(81) Bestimmungsstaaten: AU, BB, BF (OAPI Patent), BG, BJ (OAPI Patent), BR, CA, CF (OAPI Patent), CG (OAPI Patent), CI (OAPI Patent), CM (OAPI Patent), FI, GA (OAPI Patent), GN (OAPI Patent), HU, JP, KP, KR, LK, MG, ML (OAPI Patent), MR (OAPI Patent), MW, NL, NO, PL, RO, RU, SD, SN (OAPI Patent), TD (OA- PI Patent), TG (OAPI Patent), US. Veröffentlicht <i>Mit internationalem Recherchenbericht.</i>	

(54) Title: 2-PHENYLBENZO[B]FURANS AND THIOPHENES, METHODS OF PREPARING THEM AND PHARMA-
 CEUTICAL PREPARATIONS CONTAINING THEM

(54) Bezeichnung: 2-PHENYLBENZO[B]FURANE UND -THIOPHENE, VERFAHREN ZU DEREN HERSTELLUNG
 UND DIESE ENTHALTENDE PHARMAZEUTISCHE PRÄPARATE



(57) Abstract

Described are new furans and thiophenes of general formula (I), in which R¹ and R², independently of each other, are a hydrogen atom, an alkyl group with 1 to 10 carbon atoms, a benzyl group, a C(O)R⁴ group, R⁴ being an alkyl or alkoxy group with 1 to 10 carbon atoms or a phenyl group, or a carbamoyl group of the formula -C(O)NR⁵R⁶, R⁵ and R⁶, independently of each other, being a hydrogen atom or an alkyl group with 1 to 10 carbon atoms, and n is a whole number from 0 to 12 when R³ is a hydrogen atom or n is a whole number from 4 to 12 when R³ is an amino group of the formula -NR⁷R⁸, R⁷ and R⁸, independently of each other, being a hydrogen atom or an alkyl group with 1 to 10 carbon atoms or R⁷-R⁸ together being an alkylene group of the formula -(CH₂)_m- or the group -(CH₂)₂O(CH₂)₂-, or R³ is an amide group of the formula -C(O)NR⁷R⁸, R⁷ and R⁸ being as defined above, or R³ is a sulphonyl group of the formula -S(O)R⁹, R⁹ being the group -(CH₂)_m(CF₂)_oCF₃, m and o being 2, 3, 4, 5 or 6, and X is an oxygen or sulphur atom. The new compounds have a strong, selective anti-oestrogenic action and are suitable for use in the therapy of oestrogen-dependent ailments.

(57) Zusammenfassung Es werden neue Furane und Thiophene der allgemeinen Formel (I) beschrieben, worin R^1 und R^2 unabhängig voneinander ein Wasserstoffatom, eine Alkylgruppe mit 1 bis 10 Kohlenstoffatomen, eine Benzylgruppe, eine Gruppe $C(O)R^4$, wobei R^4 eine Alkyl- oder Alkyloxygruppe mit 1 bis 10 Kohlenstoffatomen oder ein Phenylrest ist, oder eine Carbamoylgruppe $-C(O)NR^5R^6$, wobei R^5 und R^6 unabhängig voneinander ein Wasserstoffatom oder eine Alkylgruppe mit 1 bis 10 Kohlenstoffatomen ist, und n eine ganze Zahl von 0 bis 12, wenn R^3 ein Wasserstoffatom ist oder n eine ganze Zahl von 4 bis 12, wenn R^3 eine Aminogruppe $-NR^7R^8$, wobei R^7 und R^8 unabhängig voneinander für ein Wasserstoffatom oder eine Alkylgruppe mit 1 bis 10 Kohlenstoffatomen oder R^7 - R^8 gemeinsam für eine Alkylengruppe $-(CH_2)_m$ oder die Gruppe $-(CH_2)_2O(CH_2)_2$ stehen oder R^3 eine Amidgruppe $-C(O)NR^7R^8$, wobei R^7 und R^8 die oben angegebenen Bedeutungen haben, oder R^3 eine Sulfinylgruppe $-S(O)R^9$, wobei R^9 der Rest $-(CH_2)_m(CF_2)_oCF_3$ und m und o 2, 3, 4, 5 oder 6 ist sowie X ein Sauerstoff- oder Schwefelatom bedeuten. Die neuen Verbindungen sind stark und selektiv antiestrogen wirksam und eignen sich zur Therapie von estrogen-abhängigen Krankheiten.

LEDIGLICH ZUR INFORMATION

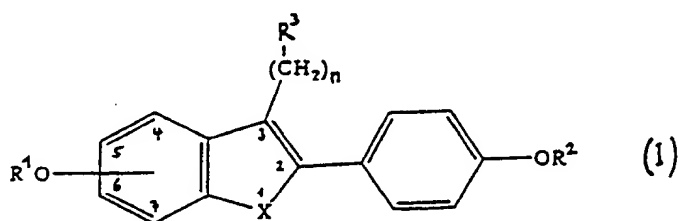
Code, die zur Identifizierung von PCT-Vertragsstaaten auf den Kopfbögen der Schriften, die internationale Anmeldungen gemäss dem PCT veröffentlichen.

AT	Osterreich	FI	Finnland	MN	Mongolei
AU	Australien	FR	Frankreich	MR	Mauritanien
BB	Barbados	GA	Gabon	MW	Malawi
BE	Belgien	GB	Vereinigtes Königreich	NL	Niederlande
BF	Burkina Faso	GN	Guinea	NO	Norwegen
BG	Bulgarien	GR	Griechenland	PL	Polen
BJ	Benin	HU	Ungarn	RO	Rumänien
BR	Brasilien	IE	Irland	RU	Russische Föderation
CA	Kanada	IT	Italien	SD	Sudan
CF	Zentrale Afrikanische Republik	JP	Japan	SE	Schweden
CG	Kongo	KP	Demokratische Volksrepublik Korea	SN	Senegal
CH	Schweiz	KR	Republik Korea	SU	Sowjet Union
CI	Côte d'Ivoire	LI	Liechtenstein	TD	Tschad
CM	Kamerun	LK	Sri Lanka	TC	Togo
CS	Tschechoslowakei	LU	Luxemburg	US	Vereinigte Staaten von Amerika
DE*	Deutschland	MC	Monaco		
DK	Dänemark	MG	Madagaskar		
ES	Spanien	ML	Mali		

2-Phenylbenzo[b]furane und -thiophene, Verfahren zu deren Herstellung und diese enthaltende pharmazeutische Präparate

Die Erfindung betrifft 2-Phenylbenzo[b]furane und -thiophene, Verfahren zu deren Herstellung und diese enthaltende pharmazeutische Präparate.

Die neuen Furane und Thiophene werden durch die allgemeine Formel I gekennzeichnet



worin R^1 und R^2 unabhängig voneinander ein Wasserstoffatom, eine Alkylgruppe mit 1 bis 10 Kohlenstoffatomen, eine Benzylgruppe, eine Gruppe $C(O)R^4$, wobei R^4 eine Alkyl- oder Alkyloxygruppe mit 1 bis 10 Kohlenstoffatomen oder ein Phenylrest ist, oder eine Carbamoylgruppe $-C(O)NR^5R^6$, wobei R^5 und R^6 unabhängig voneinander ein Wasserstoffatom oder eine Alkylgruppe mit 1 bis 10 Kohlenstoffatomen ist, und n eine ganze Zahl von 0 bis 12, wenn R^3 ein Wasserstoffatom ist oder n eine ganze Zahl von 4 bis 12, wenn R^3 eine Aminogruppe $-NR^7R^8$, wobei R^7 und R^8 unabhängig voneinander für ein Wasserstoffatom oder eine Alkylgruppe mit 1 bis 10 Kohlenstoffatomen oder R^7 - R^8 gemeinsam für eine Alkylengruppe $-(CH_2)_m-$ oder die Gruppe $-(CH_2)_2O(CH_2)_2-$ stehen oder R^3 eine Amidgruppe $-C(O)NR^7R^8$, wobei R^7 und R^8 die oben angegebenen Bedeutungen haben, oder R^3 eine Sulfinylgruppe $-S(O)R^9$, wobei R^9 der Rest $-(CH_2)_m(CF_2)_oCF_3$ und m und o 2, 3, 4, 5 oder 6 ist sowie
 X ein Sauerstoff- oder Schwefelatom bedeuten.

Als Alkanoylgruppen $-C(O)R^4$ kommen Reste von organischen Carbonsäuren mit 1 bis 10 Kohlenstoffatomen infrage, die gesättigt oder ungesättigt sein können. Sie leiten sich ab von aliphatischen, cycloaliphatischen, aliphatisch-cycloaliphatischen, cycloaliphatisch-aliphatischen und aromatischen Monocarbonsäuren. Die Anzahl der Kohlenstoffatome im Ring variiert von 3 bis 7. Bevorzugt werden als Reste R^1 und R^2 die Alkanoyloxygruppen der Essig-,

Propion-, Butter-, Isobutter-, Pivalin-, Capron-, Acryl-, Croton-, Heptyl-, Capryl-, Pelargon-, Decan-, 3-Cyclopentylpropion- und Benzoesäure.

Der Rest R^1 kann sich in den Positionen 4, 5, 6 und 7 des Bicyclus befinden, besonders geeignet sind die 5- und 6-Position.

Alkylgruppen mit 1 bis 10 Kohlenstoffatomen und Cycloalkylgruppen mit 3 bis 7 Kohlenstoffatomen kommen als Reste R^5 und R^6 infrage.

Als Alkylgruppen R^5 , R^6 , R^7 und/oder R^8 sind die Reste Methyl, Ethyl, Propyl, Butyl, Pentyl, Hexyl, Heptyl, Octyl, Nonyl und Decanyl geeignet. Als Cycloalkylgruppen sind besonders die Reste Cyclopentyl und Cyclohexyl zu nennen.

Als Beispiel einer Aralkylgruppe für die Reste R^4 , R^5 und/oder R^6 ist insbesondere die Benzylgruppe zu nennen.

Die Reste R^7 und R^8 können gleich oder verschieden oder Bestandteile eines gemeinsamen Ringes sein. Beim Vorliegen eines Ringes kann dieser neben dem Stickstoffatom zusätzlich ein Sauerstoffatom enthalten. Als solche Reste sind insbesondere geeignet die Kombination Wasserstoff/Methyl (abgeleitet von Methylamino), Wasserstoff/Wasserstoff (abgeleitet von Amino), Methyl/Methyl (abgeleitet von Dimethylamino), sowie der $-(CH_2)_4$ -Rest (abgeleitet von Pyrrolidino), der $-(CH_2)_5$ -Rest (abgeleitet von Piperidino) und der $-(CH_2)_2-O-(CH_2)_2$ -Rest (abgeleitet von Morpholino).

Die Erfindung betrifft insbesondere folgende Verbindungen:

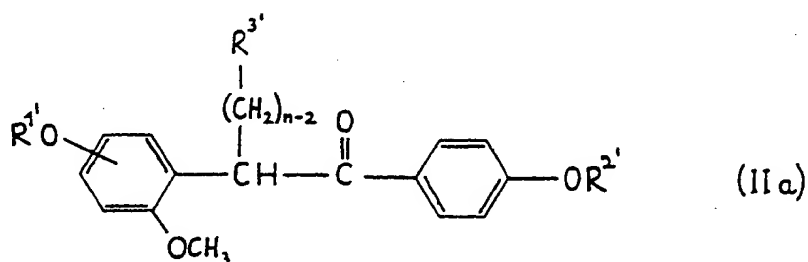
- 5-Hydroxy-2-(4-hydroxyphenyl)benzo[b]furan
- 6-Hydroxy-2-(4-hydroxyphenyl)benzo[b]furan
- 5-Hydroxy-2-(4-hydroxyphenyl)-3-methylbenzo[b]furan
- 6-Hydroxy-2-(4-hydroxyphenyl)-3-methylbenzo[b]furan
- 3-Ethyl-5-hydroxy-2-(4-hydroxyphenyl)benzo[b]furan
- 3-Ethyl-6-hydroxy-2-(4-hydroxyphenyl)benzo[b]furan
- 5-Hydroxy-2-(4-hydroxyphenyl)-3-propylbenzo[b]furan
- 6-Hydroxy-2-(4-hydroxyphenyl)-3-propylbenzo[b]furan
- 3-Butyl-5-hydroxy-2-(4-hydroxyphenyl)benzo[b]furan
- 3-Butyl-6-hydroxy-2-(4-hydroxyphenyl)benzo[b]furan
- 5-Hydroxy-2-(4-hydroxyphenyl)-3-(6-N-piperidylhexyl)-benzo[b]furan
- 6-Hydroxy-2-(4-hydroxyphenyl)-3-(6-N-piperidylhexyl)-benzo[b]furan

6-Hydroxy-2-(4-hydroxyphenyl)benzo[b]thiophen
 6-Hydroxy-2-(4-hydroxyphenyl)-3-methylbenzo[b]thiophen
 3-Ethyl-6-hydroxy-2-(4-hydroxyphenyl)benzo[b]thiophen
 6-Hydroxy-2-(4-hydroxyphenyl)-3-propylbenzo[b]thiophen
 6-Hydroxy-2-(4-hydroxyphenyl)-3-(6-N-piperidinylohexyl)-benzo[b]thiophen

Die Erfindung betrifft ferner ein Verfahren zur Herstellung der 2-Phenylbenzo-[b]furane und -thiophene der allgemeinen Formel I.

Dabei wird (werden)

a) wenn X letztendlich Sauerstoff sein soll eine Verbindung der allgemeinen Formel IIa



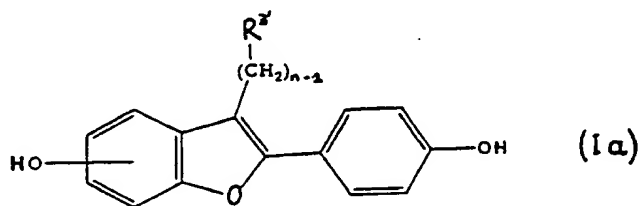
worin

R¹ und R² unabhängig voneinander je eine Alkylgruppe mit 1 bis 4 Kohlenstoffatomen sowie

R³ entweder -(CH₂)₂-R, -(CH₂)₂-Hal, wobei Hal ein Halogenatom und insbesondere ein Bromatom ist, einen Vinylrest -CH=CH₂ oder einen Rest -CH₂-C(O)NR⁷R⁸

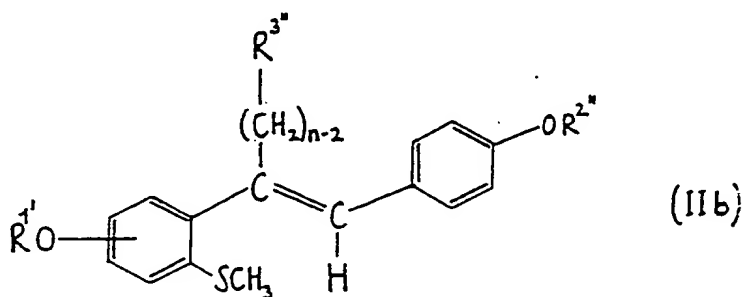
bedeuten

mit einer Lewis-Säure unter Spaltung der Ethergruppierungen zu einer Verbindung der allgemeinen Formel Ia



cyclisiert

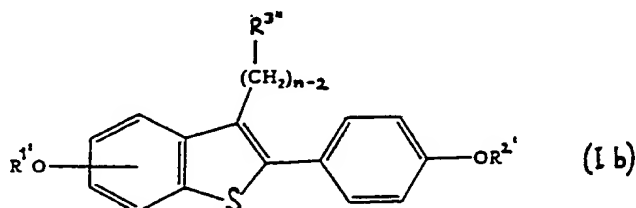
und wenn $R^{3'}$ $-(CH_2)_2$ -Hal bedeutet, Hal durch Umsetzung der Verbindung der Formel Ia mit einem primären, sekundären oder cyclischen Amin der Formel HNR^7R^8 gegen den entsprechenden Aminrest $-NR^7R^8$ oder durch Umsetzung mit einem Fluoralkylthiol der Formel $H-S-R^9$ gegen den entsprechenden Thiofluoralkylrest $-S-R^9$ ausgetauscht und mit Wasserstoffperoxid oder einem anderen Oxidationsmittel zum Sulfoxid $-S(O)-R^9$ oxidiert oder wenn $R^{3'}$ einen Vinylrest bedeutet, durch endständige Hydroxylierung der vinylischen Doppelbindung, Überführung der erzeugten Hydroxygruppe in eine bessere Abgangsgruppe und diese analog zum Fall, daß $R^{3'}$ ein Halogenatom bedeutet gegen einen Aminrest $-NR^7R^8$ bzw. Thiofluoralkylrest $-S-R^9$ ausgetauscht und zum Sulfoxid $-S(O)R^9$ oxidiert oder wenn $R^{3'}$ den Rest $-CH_2-C(O)NR^7R^8$ bedeutet, dieser als R^3 erhalten bleibt oder die Carbonylgruppe mit Lithiumaluminiumhydrid vollständig reduziert und die freien Hydroxygruppen gegebenenfalls verethert oder verestert, oder
b) wenn X letztendlich Schwefel sein soll, eine Verbindung der allgemeinen Formel IIb



worin

$R^{1'}$ und $R^{2'}$ dieselbe Bedeutung wie in Formel IIa haben und $R^{3''}$ $-(CH_2)_2-R$, $-(CH_2)_2$ -Hal ein Halogenatom und insbesondere ein Bromatom ist, oder einen Vinylrest $-CH=CH_2$ bedeutet,

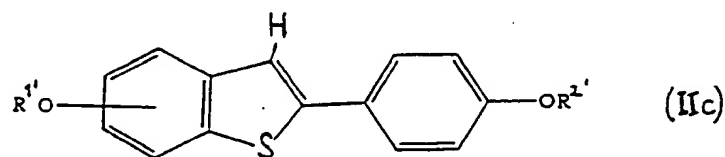
mit einem Gemisch aus Sulfurylchlorid und Pyridin zu dem entsprechenden Benzo[b]thiophenderivat der allgemeinen Formel Ib



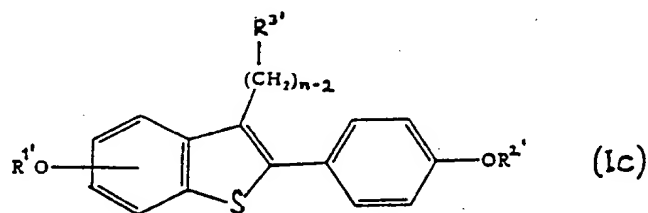
cyclisiert

und dann wenn $R^{3''}$ $-(CH_2)_2$ -Hal oder einen Vinylrest $-CH=CH_2$ bedeutet wie unter a) für diese beiden Fälle angegeben die Verbindung der allgemeinen Formel I b weiter umgesetzt und anschließend mit einer Lewis-Säure die Ethergruppierungen gegebenenfalls gespalten und die freien Hydroxygruppen gegebenenfalls verethert oder verestert,

c) wenn X letztendlich Schwefel sein soll, eine Verbindung der allgemeinen Formel II c



worin $R^{1'}$ und $R^{2'}$ dieselbe Bedeutung wie in Formel II a haben, mit einem Säurehalogenid der allgemeinen Formel $R^{3'}-(CH_2)_{n-3}-C(O)X$, wobei $R^{3'}$ und n dieselbe Bedeutung wie in Formel II a haben und X ein Chlor- oder Bromatom ist, acyliert und nachfolgend mit $LiAlH_4/AlCl_3$ zu einer Verbindung der allgemeinen Formel I c



reduziert und wie unter a) beschrieben weiter umgesetzt.

Für die Alkylgruppen R^1 und R^2 mit 1 bis 4 Kohlenstoffatomen kommen die Ethyl-, Propyl-Isopropyl-, Butyl-, Isobutyl-, tert.-Butyl- und insbesondere die Methylgruppe infrage.

Die Cyclisierung der Verbindungen der allgemeinen Formel IIa zu Verbindungen der allgemeinen Formel Ia mit einer Lewis-Säure verläuft unter (gleichzeitiger) Spaltung der Ethergruppierungen R^1 -O- und R^2 -O- und Bildung der entsprechenden freien Hydroxyverbindungen.

Als Reagenz für die Cyclisierung und Etherspaltung eignen sich Bortribromid, Bortrifluorid, Aluminiumtrichlorid, Siliziumtetrachlorid, Aluminiumtribromid, Natriummethylthiolat und Trimethylsilyljodid. Die Reaktion wird bei Temperaturen zwischen -70°C und 200°C durchgeführt. Als Lösungsmittel für diese Cyclisierung und Etherspaltung kommen inerte Lösungsmittel infrage. Zu nennen sind aliphatische Halogenkohlenwasserstoffe, wie zum Beispiel Methylenchlorid, aromatische Kohlenwasserstoffe, wie Chlorbenzol, Dichlorbenzole und Dimethylformamid sowie Acetonitril. Es eignen sich aber auch aliphatische Ether mit Alkylresten aus 1-6 Kohlenstoffatomen.

Für die gegebenenfalls durchzuführende Veresterung der phenolischen Hydroxylgruppen kommen die üblicherweise in der Chemie zur Veresterung angewendeten Verfahren infrage. Beispielsweise sei die Umsetzung mit einer Carbonsäure oder eines Carbonsäureanhydrides in Gegenwart starker Säuren, wie zum Beispiel Trifluoressigsäure, Perchlorsäure oder p-Toluolsulfonsäure, bei Raumtemperatur oder etwas angehobener Temperatur oder die Umsetzung mit einem Carbonsäureanhydrid in Gegenwart eines tertiären Amins bei etwa 20 - 80°C zu nennen.

Werden Pyridin und 4-Dimethylamino-pyridin als tertiäre Amine gemeinsam angewandt, kann die Veresterung vorzugsweise bei Raumtemperatur durchgeführt werden. Die übrigen Reaktionsschritte zur Herstellung der erfindungsgemäßen Benzo[b]furane der allgemeinen Formel I ($X=O$) werden nach Standardmethoden der organischen Chemie durchgeführt. Die Kopplung des basischen Fragments $-\text{NR}^7\text{R}^8$ an die Verbindungen der allgemeinen Formel Ia, worin R^3 $-(\text{CH}_2)_2$ -Hal bedeutet, erfolgt durch Kochen der ω -Halogenverbindung in dem entsprechenden Amin.

Die selektive endständige Hydroxylierung der vinylischen Doppelbindung, d.h. also wenn R^3 $-\text{CH}=\text{CH}_2$ ist, wird durch Hydroborierung, beispielsweise mit 9-Borabicyclo[3.3.1]nonan erreicht. Die gebildete ω -Hydroxyverbindung wird dann beispielsweise durch Behandlung mit Methansulfonylchlorid und Triethylamin in das entsprechende Mesylat überführt. Die Hydroxygruppe kann selbstverständlich auch gegen andere, gute Abgangsgruppen,

beispielsweise gegen ein Bromatom, den Tosylrest, die Trifluormethansulfonatgruppe oder ähnliche Abgangsgruppen ausgetauscht werden. Die Ankopplung des basischen Fragments erfolgt wie oben beschrieben, wobei die Temperatur je nach Reaktivität der Abgangsgruppe anzupassen ist.

Zur Herstellung der Benzo[b]thiophene der allgemeinen Formel I ($X = S$) wird ein Orthothiomethylstyrol der allgemeinen Formel IIb mit einem Gemisch aus Sulfurylchlorid und Pyridin cyclisiert. Dabei reagiert das Orthothiomethylstyrol zum entsprechenden Sulfoniumchlorid, das mit Pyridin unter Abspaltung von Methylchlorid in das entsprechende Chlorsulfid übergeht und anschließend unter HCl-Verlust zum entsprechenden Benzo[b]thiophen cyclisiert. Die sich gegebenenfalls anschließende weitere Umsetzung wird wie bei den Benzo[b]furanen beschrieben durchgeführt.

Alternativ kann vom in 3-Stellung unsubstituierten Heterocyclus ausgegangen werden und die Seitenkette durch Friedl-Crafts-Acylierung und nachfolgender Reduktion mit $LiAlH_4/AlCl_3$ eingeführt werden.

Es wurde gefunden, daß die erfindungsgemäßen Verbindungen der allgemeinen Formel I starke antiestrogene Eigenschaften besitzen.

Verbindungen mit antiestrogenen Eigenschaften, d.h. Stoffe mit Hemmwirkungen gegenüber Estrogenen, werden bereits in der Literatur beschrieben.

Als Antiestrogen ist beispielsweise das Tamoxifen zu nennen (Eur. J. Cancer Clin. Oncol, 1985, 21, 985 und J.S. Patterson, "10 Years of Tamoxifen in Breast Cancer" in Hormonal Manipulation of Cancer; Peptides, Growth Factors and New (Anti) steroidal Agents, Raven Press, New York (1987)).

Steroidale Antiestrogene werden in der europäischen Patentanmeldung 0 138 504 beschrieben. Antiestrogene Indolderivate gehen bereits aus der deutschen Patentschrift 32 32 968, aus J. Med. Chem. 1983, 26, 113; J. Med. Chem., 1984, 27, 1439, Eur. J. Cancer. Clin. Oncol. 1985, 21, 531 und Cancer Treatment Reviews 1984, 11, 147 sowie N-Aminoalkylindole, die neben ausgeprägter antiestrogenen Wirksamkeit nur noch geringe estrogene Aktivität aufweisen, aus der europäischen Patentanmeldung 0 348 341 hervor.

Hydroxylierte 2-Phenylindole, die in Form von Diamin-platin (II)-Komplex-Verbindungen vorliegen, werden in der deutschen Offenlegungsschrift 37 30 746 genannt.

Die erfindungsgemäßen Verbindungen der allgemeinen Formeln I besitzen eine ausgeprägte Affinität zum Estradiol-Rezeptor und verdrängen kompetitiv ^3H -17 β -Estradiol vom Rezeptor. In vivo besitzen sie starke antiestrogene Effekte am Uterus der Maus und hemmen das estrogen-stimulierende Uteruswachstum bis zu 100%. Estrogene Wirkungen sind in diesen Tests nicht oder nur in sehr geringem Maße nachweisbar. Die Verbindungen wirken hemmend auf das Wachstum von hormonabhängigen Tumorzellen, insbesondere hemmen sie das Wachstum von estrogen-abhängigen menschlichen Mammatumorzellen (MCF-7).

Die erfindungsgemäßen Verbindungen eignen sich zur Therapie von estrogen-abhängigen Erkrankungen, zum Beispiel Prostatahyperplasie, Mammacarcinom, Endometriumcarcinom, anovulatorische Infertilität und Melanom.

Die folgenden pharmakologischen Tests zeigen die Wirksamkeit der erfindungsgemäßen Verbindungen.

Tabelle 1 zeigt eine Übersicht der getesteten Verbindungen der allgemeinen Formel I und deren relativen Bindungsaffinitäten (RBA*) zum Estrogenrezeptor aus Kalbsuteri, bezogen auf 17 β -Estradiol = 100.

Die Testanordnung wird in Cancer Treatment Reviews 1984, 11, 147 beschrieben.

Aus der Tabelle 1 geht hervor, daß die Verbindungen 104a, 104b, 102a, 106b, 106a, 63a und 62a die größten Affinitäten im Vergleich zu Estradiol zeigen.

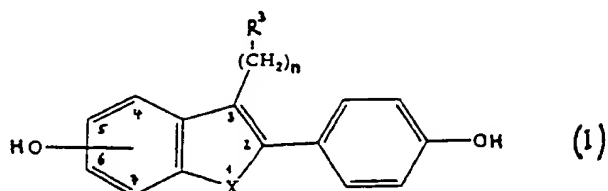
Tabelle 2 zeigt die estrogenen und antiestrogenen Wirksamkeiten der Verbindungen 62a, 62b, 68a, 68b, 102a, 102b, 104a, 104b, 106a und 106b. Diese Wirksamkeiten wurden in einem in-vivo-Test an der infantilen Maus gefunden. Dieser Test wird ausführlich in Cancer Treatment Reviews 1984, 11, 147 und J. Med. Chem., 1984, 27, 1439 beschrieben.

Tabelle 3 zeigt die Ergebnisse der Untersuchungen zur cytostatischen Aktivität der Verbindungen 61a, 62a, 63a, 68a und 68b sowie von 102a, 104a, 106a und 102b, 104b, 106b, 119b im Vergleich zu Tamoxifen.

An hormonsensitiven menschlichen MCF-7 Mammacarcinomzellen wurde eine starke Hemmung des Zellwachstums gefunden.

Tabelle 1

Getestete Verbindungen der Formel I und deren relative Bindungsaffinitäten zum Estrogenrezeptor



Verbindung	X	n	R ³	5- oder 6-OH	RBA*
61a	0	1	H	5	2,0
61b	0	1	H	6	0,2
62a	0	2	H	5	15,7
62b	0	2	H	6	0,6
63a	0	3	H	5	20,0
63b	0	3	H	6	1,7
64a	0	4	H	5	1,6
64b	0	4	H	6	0,6
68a	0	6	N-Piperidyl-	5	4,3
68b	0	6	N-Piperidyl	6	5,4
102a	S	1	H	5	26,0
102b	S	1	H	6	9,7
104a	S	2	H	5	59,6
104b	S	2	H	6	27,6
106a	S	3	H	5	21,9
106b	S	3	H	6	25,1
119b	S	6	N-Piperidyl	6	7,1

*Relative Bindungsaffinitäten zum Estrogen-Rezeptor aus Kalbsuteri,
bezogen auf 17 β -Estradiol = 100

Tabelle 2: Uterotrophe und antiuterotrophe Wirkung an der infantilen Maus.

Verb.	uterotropher Test		antiuterotropher Test		
	Dosis, μg^a	Wirkung ^b	Dosis, $\mu\text{g}^{a,c}$	Wirkung ^b	Hemmung, %
Kontr.	-	15.5 \pm 2.9	-	13.1 \pm 2.1	
Östron	0.4	53.4 \pm 3.6	0.4	42.0 \pm 6.2	
<u>62a</u>	1	10.5 \pm 1.9	1	44.2 \pm 7.8	-
	5	14.6 \pm 2.4	5	39.1 \pm 4.2	10
	25	19.0 \pm 4.4	25	35.6 \pm 2.6	22
Kontr.	-	14.7 \pm 3.4	-	14.7 \pm 3.4	
Östron	0.4	54.6 \pm 6.1	0.4	54.6 \pm 6.1	
<u>62b</u>	1	12.9 \pm 2.5			
	5	14.5 \pm 3.7	5	60.3 \pm 5.8	-
	25	17.0 \pm 3.3	25	56.9 \pm 7.1	-
	125	18.3 \pm 6.3	125	49.8 \pm 7.9	12
Kontr.	-	14.6 \pm 3.7	-	14.6 \pm 3.7	
Östron	0.4	67.0 \pm 9.0	0.4	67.0 \pm 9.0	
<u>68a</u>	1	16.1 \pm 2.1			
	5	17.3 \pm 2.9	5	38.1 \pm 7.5	55
	25	15.8 \pm 1.9	25	37.6 \pm 6.2	56
	125	17.3 \pm 3.2	125	41.8 \pm 6.4	48
Kontr.	-	14.1 \pm 1.6	-	14.1 \pm 1.6	
Östron	0.4	63.5 \pm 5.7	0.4	63.5 \pm 5.7	
<u>68b</u>	1	18.3 \pm 1.9			
	5	18.8 \pm 3.0	5	58.6 \pm 7.1	10
	25	24.4 \pm 3.8	25	59.9 \pm 6.6	7
	125	21.4 \pm 3.7	125	68.7 \pm 9.9	

Fortsetzung von Tabelle 2

Verb.	uterotropher Test		antiuterotropher Test		
	Dosis, μg^a	Wirkung ^b	Dosis, $\mu\text{g}^{a,c}$	Wirkung ^b	Hemmung, %
Kontr.	-	12.4 \pm 1.6	-	12.4 \pm 1.6	
Östron	0.4	46.3 \pm 1.4	0.4	46.3 \pm 1.4	
<u>102a</u>	1	15.8 \pm 2.1			
	5	20.8 \pm 2.7	5	42.4 \pm 4.0	12
	25	15.7 \pm 2.3	25	23.1 \pm 3.8	68
	125	18.5 \pm 3.0	125	32.2 \pm 3.8	42
<u>104a</u>	0.2	27.6 \pm 3.8	0.2	48.8 \pm 1.4	-
	1	30.3 \pm 7.7	1	35.3 \pm 7.3	32
	5	38.5 \pm 5.4	5	37.0 \pm 3.4	27
	25	44.2 \pm 6.6	25	44.1 \pm 6.7	-
	125	39.6 \pm 5.2	125	36.3 \pm 4.0	30
Kontr.	-	16.5 \pm 3.3	-	16.5 \pm 3.3	
Östron	0.4	41.0 \pm 6.6	0.4	41.0 \pm 6.6	
<u>106a</u>	1	25.4 \pm 6.2			
	5	32.7 \pm 5.0	5	34.4 \pm 7.1	27
	25	35.3 \pm 7.5	25	48.0 \pm 4.2	-
	125	51.2 \pm 9.9	125	48.8 \pm 4.1	-
Kontr.	-	12.6 \pm 2.0	-	12.6 \pm 2.0	
Östron	0.4	49.6 \pm 7.4	0.4	49.6 \pm 7.4	
<u>102b</u>	1	10.9 \pm 2.1			
	5	12.1 \pm 1.9	5	47.0 \pm 7.8	7
	25	16.9 \pm 2.9	25	38.5 \pm 3.7	30
	125	21.9 \pm 4.6	125	38.1 \pm 5.8	31
<u>104b</u>	1	18.0 \pm 4.0			
	5	22.7 \pm 5.9	5	37.9 \pm 6.9	32
	25	29.3 \pm 4.5	25	37.3 \pm 4.2	33
	125	39.9 \pm 6.1	125	38.0 \pm 5.4	31

Fortsetzung von Tabelle 2

Verb.	uterotropher Test		antiuterotropher Test		
	Dosis, μg^a	Wirkung ^b	Dosis, $\mu\text{g}^{a,c}$	Wirkung ^b	Hemmung, %
<u>106b</u>	1	16.6 \pm 4.6			
	5	22.4 \pm 3.1	5	37.0 \pm 6.5	34
	25	24.5 \pm 4.8	25	35.3 \pm 6.7	39
	125	35.1 \pm 4.9	125	34.8 \pm 6.2	40
Kontr.	-	17.7 \pm 3.0	-	17.7 \pm 3.0	
Östron	0.4	49.0 \pm 6.4	0.4	49.0 \pm 6.4	
<u>119b</u>	1	19.8 \pm 3.1			
	5	20.7 \pm 5.0	5	26.1 \pm 5.4	73
	25	19.4 \pm 2.1	25	28.8 \pm 2.6	65
	125	34.2 \pm 9.5	125	30.0 \pm 5.6	61

^a Dosis/Tier, an drei aufeinanderfolgenden Tagen in Olivenöl gelöst s.c. verabreicht.

^b Uterustrockengewicht [mg]/Körpergewicht [g] x 100, bestimmt 24h nach der letzten Injektion.

^c Gleichzeitige Verabreichung von 0.4 μg Östron/Tier/Tag.

Tab. 3 : Wirkung von 2-Phenylbenzo[b]furanen
und -Thiophenen auf das Zellwachstum der MCF 7 Zelllinie.
Daten als korrigierte T/C-Werte (%) angegeben

Verb.	T/C ^a [%]			
	1 x 10 ⁻⁷ M ^b	1 x 10 ⁻⁶ M ^b	5 x 10 ⁻⁶ M ^b	1 x 10 ⁻⁵ M ^b
Tam	56.5 ± 16.3 ^c	59.1 ± 14.1 ^c	33.6 ± 10.3 ^c	-5.7 ± 3.4 ^c
<u>61a</u>	72.3 ± 18.2	78.1 ± 17.2	37.7 ± 11.9 ^c	13.3 ± 5.3 ^c
<u>62a</u>	65.0 ± 13.5 ^c	49.0 ± 12.6 ^c	0.3 ± 3.8 ^c	-0.2 ± 2.9 ^c
<u>63a</u>	51.0 ± 11.3 ^c	50.5 ± 8.8 ^c	-0.1 ± 3.6 ^c	-2.1 ± 2.8 ^c
<u>68a</u>	64.4 ± 12.0 ^c	51.6 ± 10.2 ^c	10.4 ± 4.8 ^c	-9.9 ± 1.8 ^c
<u>68b</u>	58.7 ± 17.1 ^c	42.9 ± 7.7 ^c	12.1 ± 5.4 ^c	-9.6 ± 2.9 ^c
<hr/>				
Tam	56.5 ± 16.3 ^c	59.1 ± 14.1 ^c	33.6 ± 10.3 ^c	-5.7 ± 3.4 ^c
<u>102a</u>	71.3 ± 18.8	87.4 ± 20.0	48.5 ± 14.7 ^c	14.7 ± 6.4 ^c
<u>104a</u>	61.2 ± 22.1 ^c	59.1 ± 15.9 ^c	2.4 ± 3.9 ^c	3.2 ± 3.2 ^c
<u>106a</u>	77.1 ± 21.4	35.0 ± 10.4 ^c	2.3 ± 4.1 ^c	0.3 ± 3.5 ^c
<u>102b</u>	124.6 ± 37.2	133.3 ± 43.4	54.9 ± 17.9 ^c	10.9 ± 6.7 ^c
<u>104b</u>	94.0 ± 21.2	91.9 ± 21.2	5.7 ± 5.8 ^c	4.2 ± 6.0 ^c
<u>106b</u>	81.7 ± 17.5	69.0 ± 15.1 ^c	3.6 ± 3.0 ^c	1.8 ± 3.1 ^c
<u>119b</u>	18.8 ± 7.2 ^c	48.1 ± 12.4 ^c	2.0 ± 3.6 ^c	-13.5 ± 3.2 ^c

^a Hemmwirkung an MCF-7 Zellen; Quotient der optischen Dichten aus Test-(T) und Kontrollgruppe (C); Mittelwert aus 16 Einzelbestimmungen; Standardabweichung durch Fehlerberechnung nach GAUSS.

^b Substanzkonzentration [mol/l] im Inkubationsmedium.

^c Signifikant $p < 0.01$ gegenüber der Kontrollgruppe (C).

Die Erfindung betrifft auch pharmazeutische Präparate, die mindestens eine Verbindung der allgemeinen Formel I enthalten und die Verwendung dieser Verbindungen zur Behandlung von östrogenabhängigen Krankheiten und Tumoren.

Die erfindungsgemäßen Verbindungen sind zur Herstellung pharmazeutischer Zusammensetzungen und Zubereitungen geeignet. Die pharmazeutischen Zusammensetzungen beziehungsweise Arzneimittel enthalten als Wirkstoff einen oder mehrere der erfindungsgemäßen Verbindungen, gegebenenfalls in Mischung mit anderen pharmakologisch beziehungsweise pharmazeutisch wirksamen Stoffen. Die Herstellung der Arzneimittel erfolgt in bekannter Weise, wobei die bekannten und üblichen pharmazeutischen Hilfsstoffe sowie sonstige übliche Träger- und Verdünnungsmittel verwendet werden können.

Als derartige Träger- und Hilfsstoffe kommen zum Beispiel solche infrage, die in folgenden Literaturstellen als Hilfsstoffe für Pharmazie, Kosmetik und angrenzende Gebiete empfohlen beziehungsweise angegeben sind: Ullmans Encyklopädie der technischen Chemie, Band 4 (1953), Seite 1 bis 39; Journal of Pharmaceutical Sciences, Band 52 (1963), Seite 918 u. ff., H.v.Czetsch-Lindenwald, Hilfsstoffe für Pharmazie und angrenzende Gebiete; Pharm. Ind., Heft 2, 1961, Seite 72 u. ff.; Dr. H.P. Fiedler, Lexikon der Hilfsstoffe für Pharmazie, Kosmetik und angrenzende Gebiete Cantor KG, Aulendorf in Württemberg 1971.

Die Verbindungen können oral oder parenteral, beispielsweise intraperitoneal, intramuskulär, subkutan oder perkutan, verabreicht werden. Die Verbindungen können auch in das Gewebe implantiert werden. Die zur verabreichende Menge der Verbindung schwankt innerhalb eines weiten Bereichs und kann jede wirksame Menge abdecken. In Abhängigkeit des zu behandelnden Zustands und der Art der Verabreichung kann die Menge der verabreichten Verbindung 0,01-100 mg/kg Körpergewicht, vorzugsweise 0,1-20 mg/kg Körpergewicht, je Tag betragen.

Zur oralen Verabreichung kommen Kapseln, Pillen, Tabletten, Dragées usw. infrage. Die Dosierungseinheit n können neben dem Wirkstoff einen pharmazeutisch verträglichen Träger, wie zum Beispiel Stärke, Zucker, Sorbit,

- 15 -

Gelatine, Gleitmittel, Kieselsäure, Talkum usw., enthalten. Die einzelnen Dosierungseinheiten für die orale Applikation können beispielsweise 10 bis 100 mg des Wirkstoffs enthalten.

Zur parenteralen Verabreichung können die Wirkstoffe in einem physiologisch verträglichen Verdünnungsmittel gelöst oder suspendiert sein. Als Verdünnungsmittel werden sehr häufig Öle mit oder ohne Zusatz eines Lösungsvermittlers, eines oberflächenaktiven Mittels, eines Suspendier- oder Emulgiermittels verwendet. Beispiele für verwendete Öle sind Olivenöl, Erdnußöl, Baumwollsaamenöl, Sojabohnenöl, Rizinusöl und Sesamöl.

Die Verbindungen lassen sich auch in Form einer Depotinjektion oder eines Implantatpräparats anwenden, die so formuliert sein können, daß eine verzögerte Wirkstoff-Freigabe ermöglicht wird.

Implantate können als inerte Materialien zum Beispiel biologisch abbaubare Polymere enthalten oder synthetische Silikone wie zum Beispiel Silikonkautschuk. Die Wirkstoffe können außerdem zur perkutanen Applikation zum Beispiel in ein Pflaster eingearbeitet werden.

Die nachfolgenden Arbeitsvorschriften und Beispiele dienen der näheren Erläuterung der Erfindung.

Die Reaktionsschemata zur Herstellung der erfindungsgemäßen Verbindungen sowie der hierfür benötigten Zwischenprodukte sind den Abb. 1 bis 4 zu entnehmen.

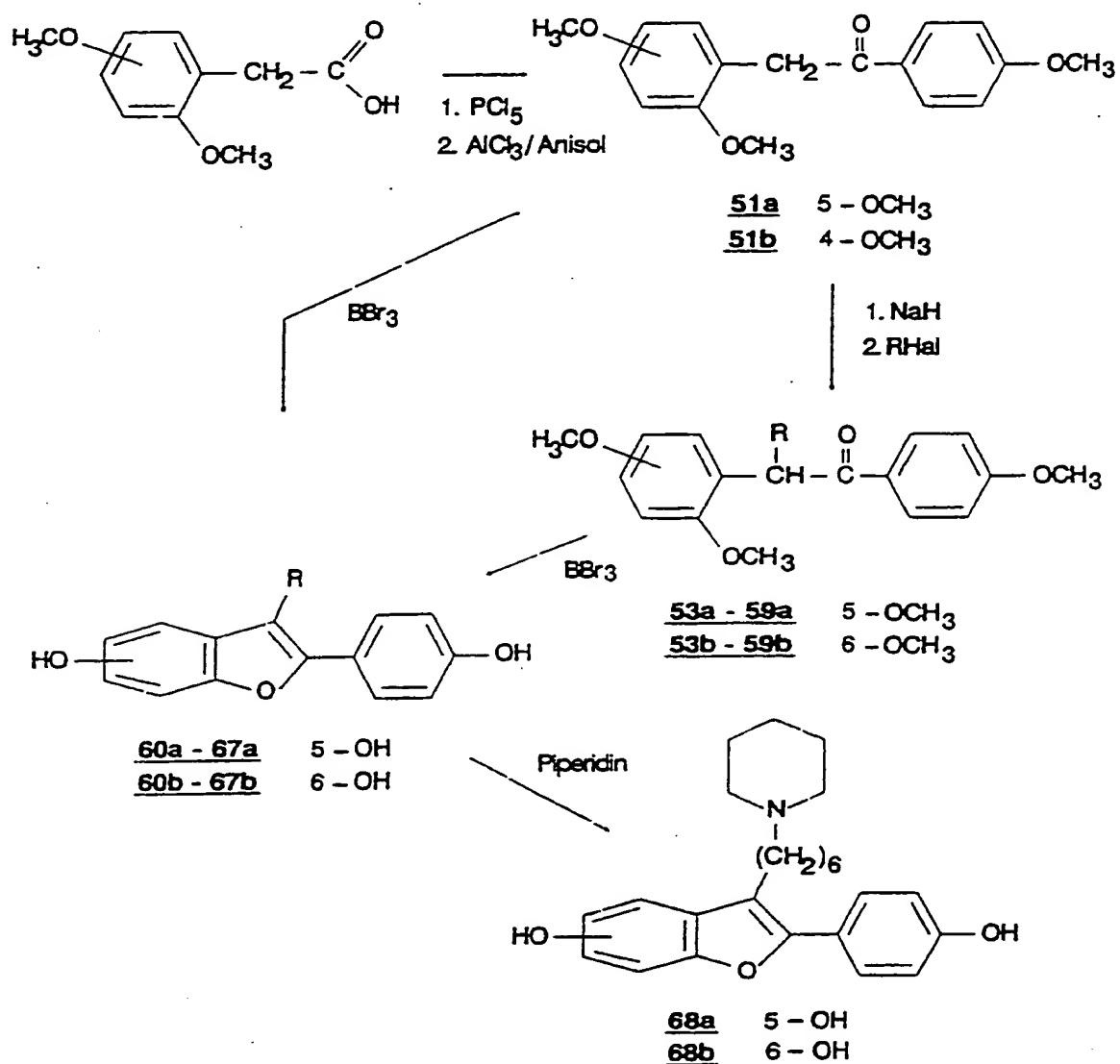


Abb. 1: Syntheschema zur Darstellung der 2-Phenylbenzo[b]-furane

17

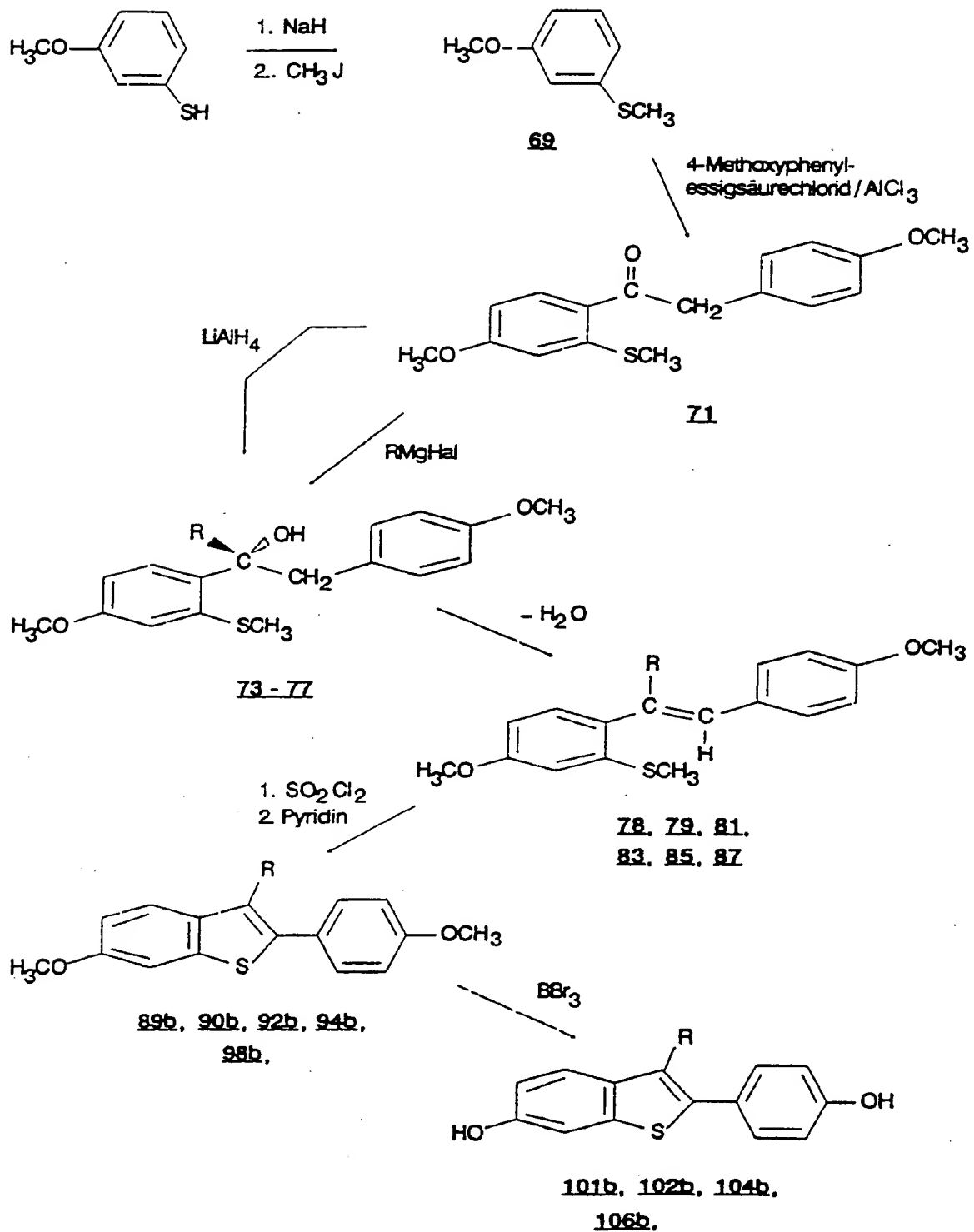


Abb. 2: Syntheschema zur Darstellung der 6-Hydroxy-2-phenylbenzo[b]thiophene.

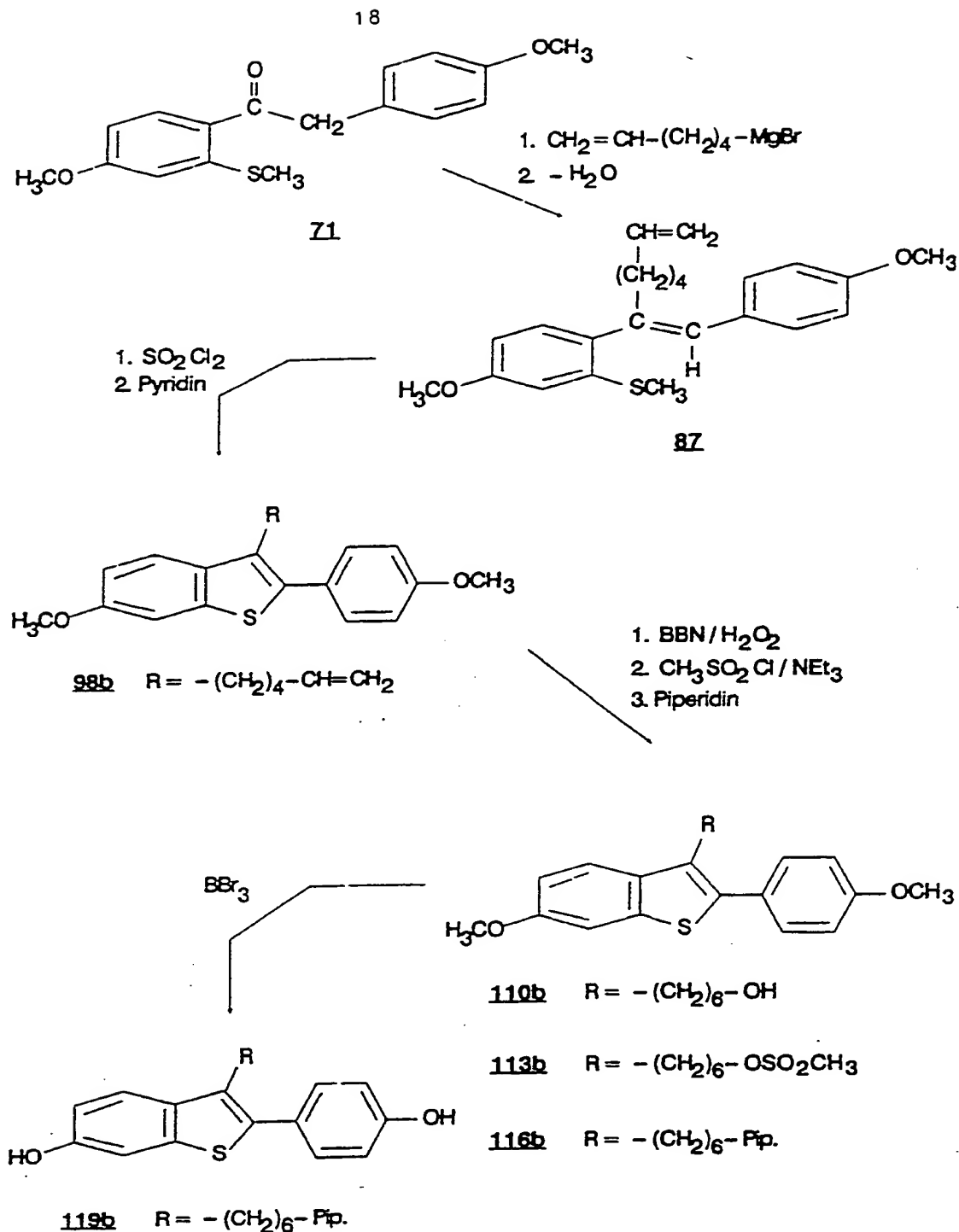


Abb. 3 : Syntheschema zur Darstellung von 6-Hydroxybenzo[b]-thiophenen mit basischen Strukturfragmenten.

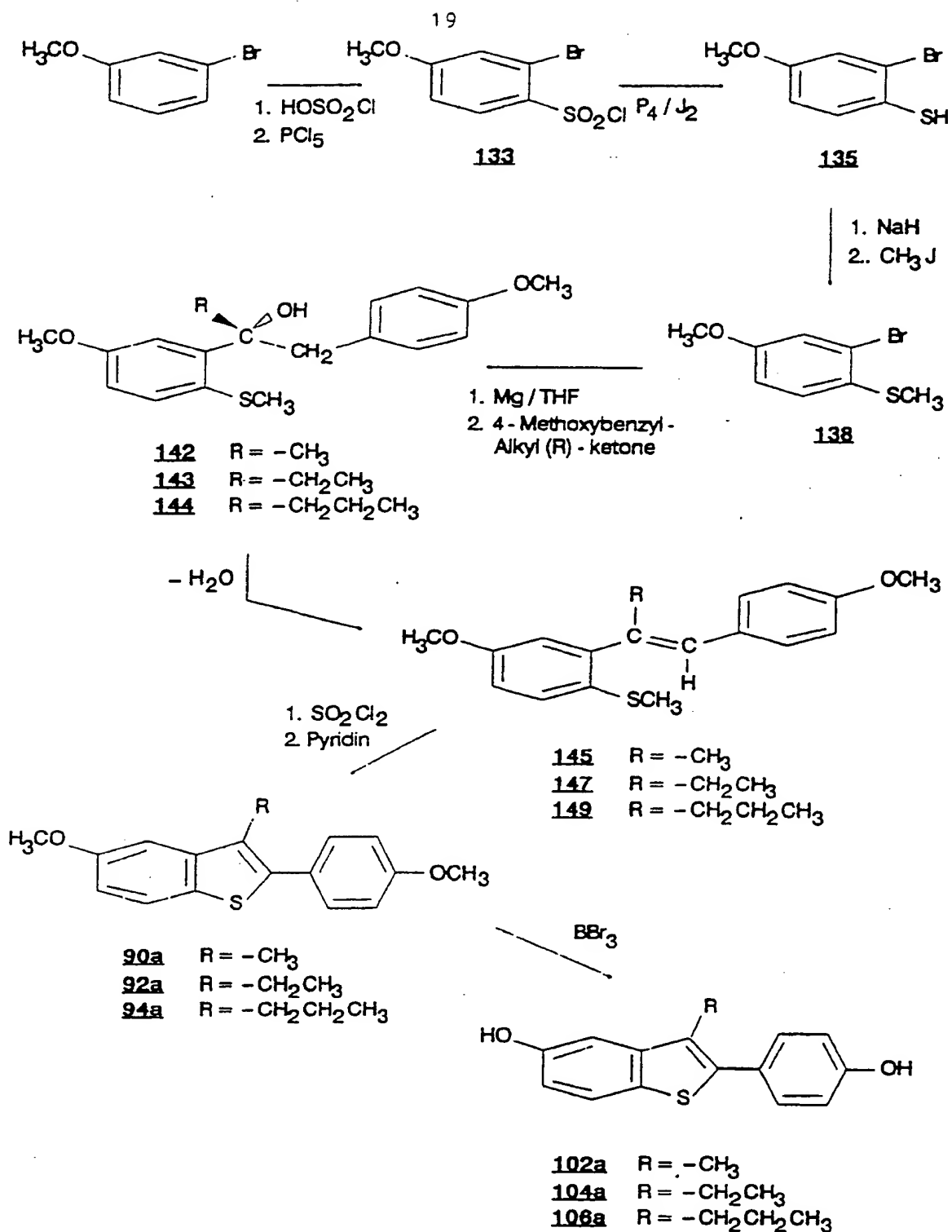


Abb. 4 : Syntheschema zur Darstellung der 5-Hydroxy-2-phenylbenzo[b]thiophene.

2,4-Dimethoxyphenylelessigsäure (48)

In einem 250 ml Rundkolben mit Rückflußkühler werden 20.0 g (0.11 mol) 2,4-Dimethoxyacetophenon, 19.32 g (0.22 mol) Morpholin (19.3 ml) und 7.12 g (0.22 mol) Schwefel ca 20 Stunden auf 135° C erhitzt. Anschließend wird überschüssiges Morpholin im Vakuum entfernt. Das zurückbleibende Thiomorpholid wird ohne weitere Reinigung verseift.

Verseifung: Das braune Öl wird mit 90.0 g 50%iger KOH in 160.0 ml Ethanol versetzt und 6 Stunden Rückfluß erhitzt. Anschließend destilliert man den Alkohol weitgehend ab, verdünnt mit Wasser und filtriert feste Bestandteile ab. Unter Eiskühlung wird mit konzentrierter Salzsäure angesäuert, dreimal mit Dichlormethan extrahiert, über MgSO₄ getrocknet, filtriert und im Wasserstrahlvakuum eingengt. Das Rohprodukt wird aus Wasser umkristallisiert.

beige Kristalle; Schm.: 106-108°C; Ausbeute: 51%

Darstellung der Säurechloride

Ein Gemenge aus 0.5 mol Carbonsäure und 0.5 mol Phosphorpentachlorid wird unter Eiskühlung 1/2 Stunde gerührt. Anschließend erwärmt man 1 Stunde auf 60° und zieht das entstandene Phosphorylchlorid im Vakuum ab. Der Rückstand wird mit absolutem Benzol versetzt und erneut eingengt, um restliches Phosphorylchlorid zu entfernen. Der Rückstand wird ohne weitere Reinigung umgesetzt.

2,5-Dimethoxyphenylelessigsäurechlorid (50a)

farbloses Öl; Ausbeute: 97%

IR (Film): 1805 cm⁻¹ (s; C = O)

2,4-Dimethoxyphenylelessigsäurechlorid (50b)

gelbes Öl; Ausbeute 95%

IR (Film): 1810 cm⁻¹ (s; C = O)

Friedel-Crafts-Acylierung

Eine Lösung von 0.05 mol Säurechlorid in 150 ml 1,2-Dichlorethan wird mit 10,8 g (0.1 mol) Anisol versetzt. Unter Rühren und Eiskühlung gibt man portionsweise 13.3 g (0.1 mol) Aluminiumtrichlorid zu. Man läßt über Nacht bei Raumtemperatur rühren und gießt dann auf ca. 200 ml Eiswasser. Nach dem Abtrennen der organischen Phase wird die wäßrige Phase dreimal mit Dichlormethan extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden zweimal mit 10%iger Natronlauge und dreimal mit Wasser gewaschen, über

MgSO₄ getrocknet, filtriert und im Vakuum eingengt. Der Rückstand wird mittels Säulenchromatographie (Kieselgel 60; Dichlormethan) gereinigt und aus Ethanol umkristallisiert.

2-(2,5-Dimethoxyphenyl)-1-(4-methoxyphenyl)ethanon (51a)

Edukte: 2,5-Dimethoxyphenylelessigsäurechlorid (50a)

Anisol

farblose Kristalle; Schmp.: 105-107°C Ausbeute: 76%

2-(2,4-Dimethoxyphenyl)-1-(4-methoxyphenyl)ethanon (51b)

Edukte: 2,4-Dimethoxyphenylelessigsäurechlorid (50b)

Anisol

farblose Kristalle; Schmp.: 100-102°C Ausbeute: 48%

Darstellung der 2-Alkyl-1,2-diarylethanone

Unter Eiskühlung werden 0.5 g (21.0 mol) Natriumhydrid (80% in Paraffin) in 80 ml absolutem Dimethylformamid (DMF) suspendiert und 15 min. bei 0°C gerührt. Anschließend wird eine Lösung von 4.0 g (14.0 mmol) 1,2-Diarylethanon in 40 ml absolutem DMF zugetropft und bis zum Abklingen der Gasentwicklung gerührt (ca. 30 min.). Der gekühlten Mischung wird eine Lösung von 21.0 mmol Alkylhalogenid in 20 ml absolutem DMF zugetropft. Man rührt 1/2 Stunde bei 0°C, entfernt das Kältebad und rührt 1/2 Stunde bei Raumtemperatur. Überschüssiges Natriumhydrid wird durch Eingießen in Eiswasser vernichtet. Das Hydrolysat wird dreimal mit Ether extrahiert, zweimal mit Wasser gewaschen, über MgSO₄ getrocknet, filtriert und im Wasserstrahlvakuum eingengt. Der Rückstand wird mit Dichlormethan über Kieselgel 60 chromatographiert. Kristalline Produkte wurden aus Ethanol umkristallisiert.

2-(2,5-Dimethoxyphenyl)-1-(4-methoxyphenyl)propanon (53a)

Edukte: 2-(2,5-Dimethoxyphenyl)-1-(4-methoxyphenyl)ethanon (51a)

Methyljodid

farblose Kristalle; Schmp.: 97-98°C Ausbeute: 71%

2-(2,4-Dimethoxyphenyl)-1-(4-methoxyphenyl)propanon (53b)

Edukte: 2-(2,4-Dimethoxyphenyl)-1-(4-methoxyphenyl)ethanon (51b)

Methyljodid

farblose Kristalle; Schmp.: 59-60°C Ausbeute: 38%

2-(2,5-Dimethoxyphenyl)-1-(4-methoxyphenyl)butanon (54a)

Edukte: 2-(2,5-Dimethoxyphenyl)-1-(4-methoxyphenyl)ethanon (51a)

Ethyljodid

gelbes Öl; Ausbeute: 67%

IR (Film): 1680 cm⁻¹ (s; C = O)2-(2,4-Dimethoxyphenyl)-1-(4-methoxyphenyl)butanon (54b)

Edukte: 2-(2,4-Dimethoxyphenyl)-1-(4-methoxyphenyl)ethanon (51b)

Ethyljodid

gelbes Öl; Ausbeute: 69%

IR (Film) 1680 cm⁻¹ (s; C = O)2-(2,5-Dimethoxyphenyl)-1-(4-methoxyphenyl)pentanon (55a)

Edukte: 2-(2,5-Dimethoxyphenyl)-1-(4-methoxyphenyl)ethanon (51a)

Propyljodid

gelbes Öl; Ausbeute: 81%

IR (Film) 1680 cm⁻¹ (s; C = O)2-(2,4-Dimethoxyphenyl)-1-(4-methoxyphenyl)pentanon (55b)

Edukte: 2-(2,4-Dimethoxyphenyl)-1-(4-methoxyphenyl)ethanon (51b)

Propyljodid

gelbes Öl; Ausbeute: 72%

IR (Film) 1680 cm⁻¹ (s; C = O)2-(2,5-Dimethoxyphenyl)-1-(4-methoxyphenyl)hexanon (56a)

Edukte: 2-(2,5-Dimethoxyphenyl)-1-(4-methoxyphenyl)ethanon (51a)

Butyljodid

farblose Kristalle; Schmp.: 62-63°C Ausbeute: 83%

2-(2,4-Dimethoxyphenyl)-1-(4-methoxyphenyl)hexanon (56b)

Edukte: 2-(2,4-Dimethoxyphenyl)-1-(4-methoxyphenyl)ethanon (51b)

Butyljodid

gelbes Öl; Ausbeute: 77%

IR (Film) 1680 cm⁻¹ (s; C = O)8-Brom-2-(2,5-dimethoxyphenyl)-1-(4-methoxyphenyl)octanon (59a)

In diesem Fall wird die gekühlte Mischung aus 1,2-Diarylethanon und Natriumhydrid zur 1,6-Dibromhexanlösung getropft. Als Edukte dienten 2-(2,5-Dimethoxyphenyl)-1-(4-methoxyphenyl)ethanon (51a) und 1,6-Dibromhexan.

farbloses Öl; Ausbeute: 61%
IR (Film) 1675 cm⁻¹ (s; C = O)

8-Brom-2-(2,4-dimethoxyphenyl)-1-(4-methoxyphenyl)octanon (59b)

In diesem Fall wird die gekühlte Mischung aus 1,2-Diarylethanon und Natriumhydrid zur 1,6-Dibromhexanlösung getropft. Als Edukte dienten 2-(2,4-Dimethoxyphenyl)-1-(4-methoxyphenyl)ethanon (51b) und 1,6-Dibromhexan.

gelbliches Öl; Ausbeute: 48%
IR (Film) 1675 cm⁻¹ (s; C = O)

Methylierung von Thiophenolen

In 100 ml absolutem Dimethylformamid (DMF) werden 5.3 g (0.22 mol) Natriumhydrid suspendiert und 30 Minuten im Eisbad gerührt. Bei 0°C werden langsam 0.15 mol des Thiophenols in 50 ml absolutem DMF zugetropft. Die Mischung wird gerührt bis keine merkliche Gasentwicklung erkennbar ist. Anschließend wird unter Eiskühlung eine Lösung von 22.7 g (0.16 mol; 2.44 ml) Methyljodid in 50 ml absolutem DMF zugetropft. Man rührt 30 Minuten bei 0°C, erwärmt auf Raumtemperatur und läßt weitere 60 Minuten rühren. Überschüssiges Natriumhydrid wird durch Eingießen in Eiswasser vernichtet. Das Hydrolysat wird dreimal mit Ether extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden gründlich mit Wasser gewaschen, über MgSO₄ getrocknet, filtriert und im Vakuum eingengt. Der Rückstand wird mittels Säulenchromatographie (Kieselgel 60; Dichlormethan) oder durch Destillation im Vakuum gereinigt.

3-Methoxyphenyl-methyl-sulfid (69)

Edukte: 3-Mercaptoanisol; Methyljodid

farbloses Öl; Sdp.: 57-58°C (0.1 mm) Ausbeute: 95%
¹H-NMR(CDCl₃): δ = 2.47 (s; 3H, -SCH₃); 3.78 (s; 3H, -OCH₃); 6.58-6.97 (m; 3H, ArH); 7.22 (t; ³J = 8 Hz; 1H, ArH).

4-Methoxyphenyllessigsäurechlorid (70)

Darstellung erfolgt gemäß vorstehender Vorschrift "Darstellung der Säurechloride"

farbloses Öl; Sdp.: 79-81°C (0.1 mm); Ausbeute: 96%

24

IR (Film): 1800 cm⁻¹ (s; C = O)1-(4-Methoxy-2-methylthiophenyl)-2-(4-methoxyphenyl)ethanon (71)

Die Synthese erfolgt analog der vorstehenden allgemeinen Arbeitsvorschrift für die Friedel-Crafts-Acylierung.

Edukte: 3-Methoxyphenyl-methyl-sulfid (69)

4-Methoxyphenylessigsäurechlorid (70)

SC: Kieselgel 60; Dichlormethan

farblose Kristalle (EtOH); Schmp. 88-89°C; Ausbeute: 48%

1-(4-Methoxy-2-methylthiophenyl)-2-(4-methoxyphenyl)ethanol (72)

In 50.0 ml absolutem Ether werden 0.3 g (7.9 mmol) Lithiumaluminiumhydrid vorgelegt und im Eisbad auf 0-5°C gekühlt. 1-(4-Methoxy-2-methylthiophenyl)-2-(4-methoxyphenyl)ethanon (71) (6,8 mmol) werden in absolutem Ether gelöst und langsam zur Lithiumaluminiumhydridsuspension zugegeben. Anschließend wird 1 h zum Sieden erhitzt. Nach dem Erkalten wird vorsichtig mit Wasser hydrolysiert und mit verdünnter Salzsäure angesäuert bis sämtliches Aluminiumhydroxid in Lösung gegangen ist. Es wird dreimal mit Ether extrahiert, zweimal mit Wasser gewaschen, über MgSO₄ getrocknet, filtriert und im Wasserstrahlvakuum eingeengt. Das Produkt wird mittels Säulenchromatographie an Kieselgel 60 gereinigt (Elutionsmittel Dichlormethan/Ether (19:1)).

farblose Nadeln; Schmp. 69-70°C; Ausbeute: 93%

Darstellung der 1-Alkyl-1,2-diarylethanoole

Unter Stickstoffspülung werden 1,2 g (49.5 mmol) Magnesiumspäne mit geringen Mengen Jod durch Erwärmen aktiviert. Anschließend werden unter Stickstoff 49.5 mmol Alkylhalogenid in 20 ml absolutem Ether zu den aktivierten Magnesiumspänen getropft. Die Reaktion springt unter Aufsieden des Ethers an. Nach beendeter Alkylhalogenidzugabe wird die Mischung 1 Stunde refluxiert. Nach dem Erkalten setzt man langsam mit 5.0 g (16.5 mmol) 1-(4-Methoxy-2-methylthiophenyl)-2-(4-methoxyphenyl)ethanon (71) in 40 ml absolutem Ether und erhitzt 2 Stunden unter Rückfluß. Das erkaltete Reaktionsgemisch wird mit Wasser hydrolysiert, mit verdünnter Salzsäure angesäuert und dreimal mit Ether extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden mit Wasser gewaschen, filtriert und im Wasserstrahlvakuum eingeengt. Der Rückstand wird mit Dichlormethan über Kieselgel 60 chromatographiert.

2-(4-Methoxy-2-methylthiophenyl)-1-(4-methoxyphenyl)propan-2-ol (73)

Edukte: 1-(4-Methoxy-2-methylthiophenyl)-2-(4-methoxyphenyl)ethanon (71)

Methyljodid

gelbes Öl; Ausbeute: 82 %

IR (Film): 3420 cm⁻¹ (m; br; -OH)

2-(4-Methoxy-2-methylthiophenyl)-1-(4-methoxyphenyl)-butan-2-ol (74)

Edukte: 1-(4-Methoxy-2-methylthiophenyl)-2-(4-methoxyphenyl)ethanon (71)

Ethyljodid

gelbes Öl; Ausbeute: 78 %

IR (Film): 3560 cm⁻¹ (m; br; -OH)

2-(4-Methoxy-2-methylthiophenyl)-1-(4-methoxyphenyl)-pentan-2-ol (75)

Edukte: 1-(4-Methoxy-2-methylthiophenyl)-2-(4-methoxyphenyl)ethanon (71)

Propyljodid

gelbes Öl; Ausbeute: 94 %

IR (Film): 3560 cm⁻¹ (m; br; -OH)

2-(4-Methoxy-2-methylthiophenyl)-1-(4-methoxyphenyl)-3-phenylpropan-2-ol (76)

Edukte: 1-(4-Methoxy-2-methylthiophenyl)-2-(4-methoxyphenyl)ethanon (71)

Benzylchlorid

gelbes Öl; Ausbeute: 44 %

IR (Film): 3560 cm⁻¹ (m; br; -OH)

2-Hydroxy-2-(4-methoxy-2-methylthiophenyl)-1-(4-methoxyphenyl)-oct-7-en (77)

In diesem Fall wird zur Darstellung des Grignardreagenzes absolutes Tetrahydrofuran als Lösungsmittel verwendet. Als Edukte dienen 6-Brom-1-hexen und 1-(4-Methoxy-2-methylthiophenyl)-2-(4-methoxyphenyl)ethanon (71)

farbloses Öl; Ausbeute: 85 %

IR (Film): 3560 cm⁻¹ (m; br; -OH)

Dehydratisierung der 1-Alkyl-1,2-diarylethanoole

Der Alkohol (ca. 5.0 g) wird in 100 ml Toluol gelöst, mit 10.0 g Oxalsäure versetzt und 24 Stunden am Wasserabscheider unter Rückfluß erhitzt. Nach dem Erkalten wird die Oxalsäure abfiltriert und gründlich mit Toluol nachgewaschen. Die organische Phase wird mit Wasser gewaschen, über MgSO₄ getrocknet und anschließend filtriert. Nach dem Entfernen des Lösungsmittels im Vakuum wird mit Dichlormethan/Petrolether 40-60° (1:1,

Volumenteile) über Kieselgel 60 chromatographiert. Da bei der Dehydratisierung zwei Möglichkeiten (mit Ausnahme von 72) zur Wasserabspaltung existieren, können bis zu vier Isomere entstehen. Gefunden wurden jedoch nur jeweils zwei Isomere, die sich nicht trennen lassen. Das Bildungsverhältnis der entstandenen Isomeren liegt mit über 50% auf der Seite der gebildeten 1-Alkene.

1-(4-Methoxy-2-methylthiophenyl)-2-(4-methoxyphenyl)ethen (78)

Edukt: 1-(4-Methoxy-2-methylthiophenyl)-2-(4-methoxyphenyl)ethanol (72)

farblose Kristalle; Schmp.: 69-70°C Ausbeute: 79%

2-(4-Methoxy-2-methylthiophenyl)-1-(4-methoxyphenyl)propen (79)

Edukt: 2-(4-Methoxy-2-methylthiophenyl)-1-(4-methoxyphenyl)propan-2-ol (73)

farblose Kristalle; Schmp.: 55-58°C Ausbeute: 85%

2-(4-Methoxy-2-methylthiophenyl)-1-(4-methoxyphenyl)but-1-en (81)

Edukt: 2-(4-Methoxy-2-methylthiophenyl)-1-(4-methoxyphenyl)butan-2-ol (74)

farbloses Öl; Ausbeute: 76%

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ = 0.96 - (t; $^3\text{J} = 7\text{Hz}$; 3H, $-\text{CH}_2\text{CH}_3$); 2.40 (s; 3H, $-\text{SCH}_3$); 2.66 (q; $^3\text{J} = 7\text{Hz}$; 2H, $-\text{CH}_2\text{CH}_3$); 3.75 (s; 3H, $-\text{OCH}_3$); 3.83 (s; 3H, $-\text{OCH}_3$); 6.36 - 7.16 (m; 7H, ArH); 7.31 (d; $^3\text{J} = 9\text{Hz}$; 1H, ArH).

2-(4-Methoxy-2-methylthiophenyl)-1-(4-methoxyphenyl)pent-1-en (83)

Edukt: 2-(4-Methoxy-2-methylthiophenyl)-1-(4-methoxyphenyl)pentan-2-ol (75)

gelbes Öl; Ausbeute: 88%

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ = 0.86 (t; $^3\text{J} = 7\text{Hz}$; 3H, $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$); 1.29-1.75 (m; 2H, $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$); 2.41 (s; 3H, $-\text{SCH}_3$); 2.34-2.74 (m; 2H, $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$); 3.75 (s; 3H, $-\text{CH}_3$); 3.83 (s; 3H, $-\text{OCH}_3$); 6.37 - 7.38 (m; 8H, ArH).

2-(4-Methoxy-2-methylthiophenyl)-1-(4-methoxyphenyl)-3-phenyl-prop-1-en (85)

Edukt: 2-(4-Methoxy-2-methylthiophenyl)-1-(4-methoxyphenyl)-3-phenylpropan-2-ol (76)

gelbe Kristalle (EtOH); Schmp.: 98-101°C; Ausbeute: 82%

2-(4-Methoxy-2-methylthiophenyl)-1-(4-methoxyphenyl)octa-1,7-dien (87)

Edukt: 2-Hydroxy-2-(4-methoxy-2-methylthiophenyl)-1-(4-methoxyphenyl)oct-7-en (77)

farbloses Öl; Ausbeute: 95%

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ = 1.22-2.84 (m; 8H, $-(\text{CH}_2)_4-$); 2.40 (s; 3H, $-\text{SCH}_3$); 3.72 (s; $-\text{OCH}_3$); 3.80 (s; 3H, $-\text{OCH}_3$); 4.70-5.05 (m; 2H, $-\text{CH}_2\text{CH}=\text{CH}_2$); 5.28-6.02 (m; 1H, $-\text{CH}_2\text{CH}=\text{CH}_2$); 6.26-7.24 (m; 8H, ArH).

2-Brom-4-methoxyphenylsulfonylchlorid (133) und 4-Brom-2-methoxyphenylsulfonylchlorid (134)

Eine Lösung von 20.0 g (106.9 mmol) 3-Bromanisol in 100 ml absolutem Dichlormethan wird im Eisbad auf 0°C gekühlt. Anschließend werden 25.0 g (214.0 mmol, 14.2 ml) Chlorsulfonsäure langsam (ca. 45 min.) zugetropft. Eventuell ausfallende Sulfonsäurederivate gehen später wieder in Lösung. Kommt die HCl-Entwicklung zum Erliegen, wird portionsweise Phosphorpentachlorid zugesetzt, bis eine klare homogene Lösung entsteht und keine Steigerung der HCl-Entwicklung erkennbar ist. Man rührt weitere 30 Minuten im Eisbad, gießt auf Eiswasser, trennt die Phase im Scheidetrichter und extrahiert die wäßrige Phase zweimal mit Dichlormethan. Die vereinigten organischen Phasen werden mit Wasser gewaschen, über MgSO_4 getrocknet, filtriert und im Vakuum eingedunstet. Der Rückstand wird mittels Säulenchromatographie (Kieselgel 60; Dichlormethan) gereinigt. Bei der Synthese entstehen zwei Isomere, die auf dieser Stufe nicht getrennt werden.

Verbindung 133: 2-Brom-4-methoxyphenylsulfonylchlorid

Verbindung 134: 4-Brom-2-methoxyphenylsulfonylchlorid

Das Bildungsverhältnis hängt stark von den Reaktionsbedingungen ab, wobei die Bildung von Verbindung 133 dominiert. Die nachfolgenden Angaben beziehen sich auf das Isomerengemisch.

farblose Kristalle (EtOH); Schmp.: $79-80^\circ\text{C}$; Ausbeute: 97%
 $\text{C}_7\text{H}_6\text{O}_3\text{SBrCl}$ (285.5) Ber.: C 29.44 H 2.12

Gef.: C 29.43 H 1.92

2-Brom-4-methoxyphenylmercaptan (135) und 4-Brom-2-methoxyphenylmercaptan (136)

Eine Mischung aus 1.12 g (36.2 mmol) rotem Phosphor, 4.5 ml Eisessig und 53.0 mg (0.2 mmol) Jod wird in einem Dreihalskolben mit Rückflußkühler zum leichten Sieden erhitzt. Bei konstant gehaltener Temperatur werden 13.3 mmol des Gemisches aus (133) und (134) portionsweise so zugesetzt, daß ein Entweichen der sich bildenden Joddämpfe vermieden wird. Anschließend wird das Gemisch 2 h unter Rückfluß erhitzt. Man läßt leicht abkühlen, versetzt mit 0.8 ml Wasser und refluxiert erneut 1 h. Nach dem Erkalten wird mit 50 ml Wasser verdünnt und dreimal mit Dichlormethan extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden mit Wasser säurefrei gewaschen, über MgSO_4 getrocknet, filtriert und im Vakuum eingedunstet. Der Rückstand wird mit Petrolether $40-60^\circ\text{C}$ / Essigester (9:1,

Volumenteile) über Kieselgel 60 chromatographiert. Die Verbindungen 135 und 136 lassen sich nicht trennen.

farbloses Öl; Sdp: 73-76°C (0.1 mm); Ausbeute: 71 %
IR (Film): 2560 cm⁻¹ (w; -SH)

2-Brom-4-methoxyphenylthioacetat (137)

Nebenprodukt bei der Synthese von 135 und 136. Die Ausbeuten schwanken zwischen 0 und 40%.

gelbes Öl;
IR (Film): 1710 cm⁻¹ (s; C = O)

2-Brom-4-methoxyphenyl-methyl-sulfid (138) und 4-Brom-2-methoxyphenyl-methyl-sulfid (139)

Die Synthese erfolgt analog der Arbeitsvorschrift zur Methylierung von Thiophenolen. Als Ausgangsmaterial wird das Gemisch der Verbindungen 135 und 136 verwendet. Das entstandene Thioethergemisch wird mittels Säulenchromatographie (Kieselgel 60) mit Petrol-ether 40-60°C/Essigester (9:1, Volumenteile) getrennt. Die Ausbeuten hängen vom Bildungsverhältnis der Verbindungen 133 und 134 ab.

1. Fraktion: 4-Brom-2-methoxyphenyl-methyl-sulfid (139)

farblose Kristalle (EtOH); Schmp. 54-55°C; Ausbeute: 20-54%

2. Fraktion: 2-Brom-4-methoxyphenyl-methyl-sulfid (138)

farbloses Öl; Sdp.: 81-86°C (0.1 mm); Ausbeute: 40-70%

¹H-NMR (CDCl₃) δ = 2,44 (s; 3H, -SCH₃); 3,79 (s; 3H, -OCH₃); 6,86 (dd; ³J = 9 Hz; 4 J = 3 Hz; 1H, ArH); 7,16 (d, ⁴J = 3 Hz, 1H, ArH); 7,20 (d; ³J = 9 Hz; 1 H, ArH).

Darstellung der Alkyl-4-methoxybenzyl-ketone

Apparatur ständig unter Stickstoff halten!

Eine Lösung von 0.3 mol Alkylmagnesiumhalogenid aus 0.3 mol (7.3 g) Magnesiumspänen und 0.3 mol Alkylhalogenid in 200 ml absolutem Ether wird unter kräftigem Rühren (KPG-Rührer) portionsweise mit 0.15 mol (32.8 g) wasserfreiem Cadmiumchlorid versetzt. Man erhitzt 30 Minuten zum Sieden, ersetzt den Rückflußkühler durch eine Destillationsbrücke und destilliert etwa 150 ml Ether ab. Der Rückstand wird mit 250 ml absolutem Benzol versetzt. Unter kräftigem Rühren wird bei Raumtemperatur eine Lösung von 0.2 mol (36.9 g) 4-Methoxyphenylessigsäurechlorid (70) in 70 ml absolutem Benzol langsam zugetropft. Anschließend wird die Mischung 1 Stunde unter Rückfluß erhitzt. Nach dem Abkühlen wird vorsichtig mit 2N Salzsäure hydrolysiert. Die organische Phase wird im Scheidetrichter abgetrennt, zweimal mit gesättigter Natriumhydrogencarbonatlösung und Wasser gewaschen

und über MgSO_4 getrocknet. Man entfernt das Trockenmittel durch Filtration, zieht das Lösungsmittel im Vakuum ab und destilliert den Rückstand im Ölpumpenvakuum.

1-(4-Methoxyphenyl)butan-2-on (140)

Edukte: 4-Methoxyphenylessigsäurechlorid (70); Ethyljodid
farbloses Öl; Sdp.: 72-76°C (0.1 mm); Ausbeute: 59%
IR (Film): 1720 cm^{-1} (s; C=O)

1-(4-Methoxyphenyl)pentan-2-on (141)

Edukte: 4-Methoxyphenylessigsäurechlorid (70); Propyljodid
hellgelbes Öl; Sdp.: 84-88°C (0.1 mm); Ausbeute: 51%
IR (Film): 1720 cm^{-1} (s; C=O)

Darstellung der 1-Alkyl-1,2-diarylethano

Unter Stickstoffspülung werden 0.5 g (21.4 mmol) Magnesiumspäne durch Erwärmen mit etwas Jod aktiviert (Bildung von Joddämpfen). Anschließend wird eine Lösung von 5.0 g (21.4 mmol) 2-Brom-4-methoxyphenyl-methyl-sulfid (138) in 30 ml absolutem Tetrahydrofuran (THF) langsam zu den aktivierten Magnesiumspänen getropft. Die Reaktion springt unter Aufsieden des Lösungsmittels bei gleichzeitiger Entfärbung der Reaktionslösung an. Das Grignardreagenz wird 1 Stunde unter Rückfluß erhitzt. Nach dem Erkalten tropft man eine Lösung von 24.0 mmol eines entsprechenden Ketons in 20 ml absolutem THF zu, erhitzt erneut 2 Stunden unter Rückfluß und hydrolysiert die erkaltete Lösung mit 2N Salzsäure. Das Hydrolysat wird dreimal mit Ether extrahiert, mit gesättigter Natriumhydrogencarbonatlösung und Wasser gewaschen und über MgSO_4 getrocknet. Das Trockenmittel wird durch Filtration entfernt, das Lösungsmittel im Vakuum abgezogen und der Rückstand mit Petrolether 40-60°C/Essigester(3:1, Volumenteile) über Kieselgel 60 chromatographiert. Gelegentlich können bereits durch Wasserabspaltung gebildete Stilbene als Folgeprodukte isoliert werden, die aus Ethanol kristallisieren.

2-(5-Methoxy-2-methylthiophenyl)-1-(4-methoxyphenyl)-propan-2-ol (142)

Edukte: 2-Brom-4-methoxyphenyl-methyl-sulfid (138)
4-Methoxyphenylaceton

gelbes Öl; Ausbeute: 27%
IR (Film): 3440 cm^{-1} (s, br; -OH)

2-(5-Methoxy-2-methylthiophenyl)-1-(4-methoxyphenyl)-propen (145)

Nebenprodukt bei der Darstellung von 142.

farblose Kristalle (EtOH); Schmp.: 112-113°C; Ausbeute: 13%

2-(5-Methoxy-2-methylthiophenyl)-1-(4-methoxyphenyl)-butan-2-ol (143)

Edukte: 2-Brom-4-methoxyphenyl-methyl-sulfid (138)

1-(4-Methoxyphenyl)butan-2-on (140)

gelbes Öl; Ausbeute: 25%

IR (Film): 3550 cm⁻¹ (m, br; -OH)

2-(5-Methoxy-2-methylthiophenyl)-1-(4-methoxyphenyl)but-1-en (147)

Nebenprodukt bei der Darstellung von 143.

farblose Kristalle (MeOH); Schmp.: 108-109°C; Ausbeute: 15%

2-(5-Methoxy-2-methylthiophenyl)-1-(4-methoxyphenyl)-pentan-2-ol (144)

Edukte: 2-Brom-4-methoxyphenyl-methyl-sulfid (138)

1-(4-Methoxyphenyl)-pentan-2-on (141)

gelbes Öl; Ausbeute: 46%

IR (Film): 3540 cm⁻¹ (m, br; -OH)

Dehydratisierung der 1-Alkyl-1,2-diarylethano

Die Synthese erfolgt analog der Arbeitsvorschrift zur Dehydratisierung von Alkoholen (vor Verbindung (78)). Die gebildeten Isomere konnten nicht getrennt werden.

2-(5-Methoxy-2-methylthiophenyl)-1-(4-methoxyphenyl)-propen (145)

Edukt: 2-(5-Methoxy-2-methylthiophenyl)-1-(4-methoxyphenyl)-propan-2-ol (142)

Analytische Daten siehe vorstehendes Kapitel "Darstellung der 1-Alkyl-1,2-diarylethano".

2-(5-Methoxy-2-methylthiophenyl)-1-(4-methoxyphenyl)-but-1-en (147)

Edukt: 2-(5-Methoxy-2-methylthiophenyl)-1-(4-methoxyphenyl)-butan-2-ol (143)

Analytische Daten siehe vorne.

2-(5-Methoxy-2-methylthiophenyl)-1-(4-methoxyphenyl)-pent-1-en (149)

Edukt: 2-(5-Methoxy-2-methylthiophenyl)-1-(4-methoxyphenyl)-pentan-2-ol (144)

gelbes Öl; Ausbeute: 83%

¹H-NMR (CDCl₃): d = 0.87 (t; ³J=7Hz; 3H, -CH₂CH₂CH₃); 1.38-1.82 (m; 2H, -CH₂CH₂CH₃); 2.39 (s; 3H, -SCH₃); 2.52-2.83 (m; 2H, -CH₂CH₂CH₃); 3.77 (s; 3H, OCH₃); 3.80 (s; 3H, -OCH₃); 6.35-7.40 (m; 8H, ArH).

BEISPIELE

Etherspaltung und Cyclisierung

Eine Lösung von 4.0 mmol der 1,2-Diarylethanone in 8.0 ml absolutem Dichlormethan werden in einer mit Stickstoff gespülten Apparatur im Eisbad auf 0°C gekühlt und langsam (ca. 10 Minuten) mit einer Lösung von 4.0 g (16.0 mmol; 1.5 ml) Bortribromid in 5.0 ml absolutem Dichlormethan versetzt. Man rührt 1/2 Stunde bei 5-10°C, entfernt das Eisbad und rührt über Nacht bei Raumtemperatur. Anschließend tropft man unter Eiskühlung soviel 10%ige Natriumhydrogencarbonatlösung zu, bis die heftige Reaktion abklingt, versetzt mit 20 ml Essigester und rührt 15 Minuten bei Raumtemperatur. Die Phasen werden im Scheidetrichter getrennt. Die wäßrige Phase wird dreimal mit Wasser extrahiert, die vereinigten organischen Phasen mit Wasser gewaschen und über MgSO₄ getrocknet. Nach dem Abfiltrieren des Trockenmittels wird das Lösungsmittel im Vakuum abgezogen. Der Rückstand wird mit Dichlormethan/Essigester (9:1) über Kieselgel 60 chromatographiert. Die Produkte kristallisieren in der Regel aus heißem Dichlormethan.

1.) 5-Hydroxy-2-(4-hydroxyphenyl)benzo[b]furan (60a)

Edukt: 2-(2,5-Dimethoxyphenyl)-1-(4-methoxyphenyl)ethanon (51a)

farblose Kristalle; Schmp.: 243-245°C; Ausbeute: 34%

2.) 6-Hydroxy-2-(4-hydroxyphenyl)benzo[b]furan (60b)

Edukt: 2-(2,4-Dimethoxyphenyl)-1-(4-methoxyphenyl)ethanon (51b)

beige Kristalle; Schmp.: 239-241°C; Ausbeute: 23%

3.) 5-Hydroxy-2-(4-hydroxyphenyl)-3-methylbenzo[b]furan (61a)

Edukt: 2-(2,5-Dimethoxyphenyl)-1-(4-methoxyphenyl)propanon (53a)

gelbliche Kristalle; Schmp.: 154-155°C; Ausbeute: 53%

4.) 6-Hydroxy-2-(4-hydroxyphenyl)-3-methylbenzo[b]furan (61b)

Edukt: 2-(2,4-Dimethoxyphenyl)-1-(4-methoxyphenyl)propanon (53b)

farblose Kristalle; Schmp.: 191-192°C; Ausbeute: 21%

5.) 3-Ethyl-5-hydroxy-2-(4-hydroxyphenyl)-benzo[b]furan (62a)

Edukt: 2-(2,5-Dimethoxyphenyl)-1-(4-methoxyphenyl)butanon (54a)

farblose Kristalle; Schmp.: 163-164°C; Ausbeute: 30%

6.) 3-Ethyl-6-hydroxy-2-(4-hydroxyphenyl)-benzo[b]furan (62b)

Edukt: 2-(2,4-Dimethoxyphenyl)-1-(4-methoxyphenyl)butanon (54b)
beige Kristalle; Schmp.: 125-127°C; Ausbeute: 19%

7.) 5-Hydroxy-2-(4-hydroxyphenyl)-3-propylbenzo[b]furan (63a)

Edukt: 2-(2,5-Dimethoxyphenyl)-1-(4-methoxyphenyl)pentanon (55a)
farblose Kristalle; Schmp.: 127-128°C; Ausbeute: 44%

8.) 6-Hydroxy-2-(4-hydroxyphenyl)-3-propylbenzo[b]furan (63b)

Edukt: 2-(2,4-Dimethoxyphenyl)-1-(4-methoxyphenyl)pentanon (55b)
farblose Kristalle; Schmp.: 151-152°C; Ausbeute: 23%

9.) 3-Butyl-5-hydroxy-2-(4-hydroxyphenyl)benzo[b]furan (64a)

Edukt: 2-(2,5-Dimethoxyphenyl)-1-(4-methoxyphenyl)hexanon (56a)
farblose Kristalle; Schmp.: 124-125°C; Ausbeute: 40%

10.) 3-Butyl-6-hydroxy-2-(4-hydroxyphenyl)benzo[b]furan (64b)

Edukt: 2-(2,4-Dimethoxyphenyl)-1-(4-methoxyphenyl)hexanon (56b)
farblose Nadeln; Schmp.: 169-170°C; Ausbeute: 29%

11.) 3-(6-Bromhexyl)-5-hydroxy-2-(4-hydroxyphenyl)benzo[b]furan (67a)

Edukt: 8-Brom-2-(2,5-dimethoxyphenyl)-1-(4-methoxyphenyl)octanon (59a)
farblose Kristalle; Schmp.: 146-148°C; unter Zersetzung; Ausbeute: 40%

12.) 3-(6-Bromhexyl)-6-hydroxy-2-(4-hydroxyphenyl)benzo[b]furan (67b)

Edukt: 8-Brom-2-(2,4-dimethoxyphenyl)-1-(4-methoxyphenyl)octanon (59a)
farblose Kristalle; Schmp.: 89-91°C; Ausbeute: 43%

Arbeitsvorschrift zur Piperidinsubstitution

In einem 100 ml Rundkolben mit Rückflußkühler werden 0.2 mmol der 3-(6-Bromhexyl)-benzo[b]furane 67a und 67b in je 50 ml Piperidin gelöst und 4 Stunden unter Rückfluß erhitzt. Nach dem Erkalten wird überschüssiges Piperidin im Vakuum entfernt. Der Rückstand wird mit Dichlormethan/Ethanol (19:1) über neutrales Aluminiumoxyd der Aktivitätsstufe 2 chromatographiert.

13.) 5-Hydroxy-2-(4-hydroxyphenyl)-3-(6-N-piperidylhexyl)benzo[b]furan (68a)

Edukt: 3-(6-Bromhexyl)-5-hydroxy-2-(4-hydroxyphenyl)benzo[b]furan (67a)

hellbeige Kristalle; Schmp.: 190-191°C; Ausbeute: 36%

6-Hydroxy-2-(4-hydroxyphenyl)-3-(6-N-piperidylhexyl)benzo[b]furan (68b)

Edukt: 3-(6-Bromhexyl)-6-hydroxy-2-(4-hydroxyphenyl)benzo[b]furan (67b)

hellbeige Kristalle; Schmp.: 115°C unter Zersetzung Ausbeute: 36%

Cyclisierung zu Benzo[b]thiophenen *

* Ruwet, A. und Renson, M., Bull.Soc.Chim.Belg., 1970, 79, 593-599

14.0 mmol eines 1,2-Diarylalkens werden in 20 ml absolutem Chloroform gelöst und im Eisbad auf 0°C gekühlt. Anschließend werden 14.5 mmol (1.96 g; 1.17 ml) Sulfurylchlorid in 10 ml absolutem Chloroform langsam zugetropft. Nach einstündigem Rühren im Eisbad wird das Lösungsmittel im Vakuum abgezogen, wobei die Temperatur des Wasserbades 40°C nicht übersteigen soll. Der ölige Rückstand wird mit 20 ml absolutem Pyridin versetzt und 1 Stunde unter Rückfluß erhitzt. Nach dem Erkalten der Mischung wird auf Eiswasser gegossen, mit konzentrierter Salzsäure angesäuert und dreimal mit Dichlormethan extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden zweimal mit Wasser gewaschen, über MgSO₄ getrocknet, filtriert und im Vakuum eingeeengt. Der Rückstand wird mit Dichlormethan/Petrolether 40-60°C (1:1, Volumenteile) chromatographiert. Das Produkt kristallisiert in der Regel aus Ethanol. Es wurden zwei Isomere isoliert, da die verwendeten 1,2-Diarylalkene als Isomerengemisch eingesetzt wurden.

14.) 6-Methoxy-2-(4-methoxyphenyl)benzo[b]thiophen (89b)

Edukt: 1-(4-Methoxy-2-methylthiophenyl)-2-(4-methoxyphenyl)-ethen (78)

farblose Kristalle (EtOH); Schmp.: 191-193°C Ausbeute: 82%

Lit.: 193-194°C

15.) 6-Methoxy-2-(4-methoxyphenyl)-3-methylbenzo[b]thiophen (90b)

Edukt: 2-(4-Methoxy-2-methylthiophenyl)-1-(4-methoxyphenyl)-propen (79)

farblose Nadeln (EtOH); Schmp.: 98-99°C Ausbeute: 41%

16.) 3-Ethyl-6-methoxy-2-(4-methoxyphenyl)benzo[b]thiophen (92b)

Edukt: 2-(4-Methoxy-2-methylthiophenyl)-1-(4-methoxyphenyl)but-1-en (81)

farblose Kristalle; Schmp.: 90-91°C Ausbeute: 38%

17.) 6-Methoxy-2-(4-methoxyphenyl)-3-propylbenzo[b]thiophen (94b)

Edukt: 2-(4-Methoxy-2-methylthiophenyl)-1-(4-methoxyphenyl)pent-1-en (83)

farblose Nadeln (EtOH); Schmp.: 96-97°C Ausbeute: 41%

18.)...3-(Hex-5-en-1-yl)-6-methoxy-2-(4-methoxyphenyl)benzo[b]thiophen (98b)
Edukt: 2-(4-Methoxy-2-methylthiophenyl)-1-(4-methoxyphenyl)octa-1,7-dien (87)
hellgelbes Öl; Ausbeute: 53 %

Etherspaltung

Apparatur mit Stickstoff spülen!

4.0 mmol der zu spaltenden Alkoxyverbindung werden in 6,5 mol absolutem Dichlormethan gelöst und im Eisbad gekühlt. Pro Alkoxygruppe werden 1.05 g (4.2 mmol) bzw. 0.4 ml Bortribromid (99.99 %) in 2 ml absolutem Dichlormethan gelöst und unter Stickstoff langsam (ca. 10 min.) zugetropft. Man rührt ca. 30 min. bei 3-5°C, entfernt das Eisbad und rührt 2 h bei Raumtemperatur. Unter erneuter Eiskühlung wird solange mit Natriumhydrogencarbonatlösung versetzt, bis die heftige Hydrolysereaktion abklingt. Man versetzt mit Essigester, rührt ca. 30 mi. bei Raumtemperatur und trennt die Phasen im Scheidetrichter. Die wäßrige Phase wird noch zweimal mit Essigester extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wäscht man 2 x mit Wasser, trocknet über MgSO₄, filtriert und zieht das Lösungsmittel im Vakuum ab (30-40°C Badtemperatur). Das Rohprodukt wird mittels Säulenchromatographie (Kieselgel 60) gereinigt. Als mobile Phase wird ein Dichlormethan/Essigester-Gemisch (9:1, Volumenteile) verwendet. Das gereinigte Produkt kristallisiert in der Regel aus Dichlormethan unter Zusatz einer geringen Menge Essigester.

19.)...6-Hydroxy-2-(4-hydroxyphenyl)benzo[b]thiophen (101b)
Edukt: 6-Methoxy-2-(4-methoxyphenyl)benzo[b]thiophen (89b)
farblose Kristalle; Schmp.: 252-254°C Ausbeute: 63 %

20.) 6-Hydroxy-2-(4-hydroxyphenyl)-3-methylbenzo[b]thiophen (102b)
Edukt: 6-Methoxy-2-(4-methoxyphenyl)-3-methylbenzo[b]thiophen (90b)
beige Kristalle; Schmp.: 223-225°C Ausbeute: 36 %

21.)...3-Ethyl-6-hydroxy-2-(4-hydroxyphenyl)benzo[b]thiophen (104b)
Edukt: 3-Ethyl-6-methoxy-2-(4-methoxyphenyl)benzo[b]thiophen (92b)
farblose Kristalle; Schmp.: 160-161°C Ausbeute: 31 %

22.) 6-Hydroxy-2-(4-hydroxyphenyl)-3-propylbenzo[b]thiophen (106b)
Edukt: 6-Methoxy-2-(4-methoxyphenyl)-3-propylbenzo[b]thiophen (94b)
farblose Kristalle; Schmp.: 115-117°C Ausbeute: 43 %

Hydroborierung mit 9-Borabicyclo[3.3.1]nonan (9-BBN)***Zablocki, J.A. et al., J.Med.Chem., 1987, 30, 829-838**

Zu einer Lösung von 1.4 mmol Alken in 5.0 ml absolutem Tetrahydrofuran (THF) werden bei 0°C und unter Stickstoffatmosphäre 17.0 ml einer 0.5M 9-BBN-Lösung (8.4 mmol) in absolutem THF zugetropft. Nach 40minütigem Rühren bei 60°C wird im Eisbad auf 0°C gekühlt, mit 3.0 ml Wasser versetzt und weitere 5 Minuten gerührt. Anschließend setzt man 3.0 ml 3N-Natronlauge zu, rührt erneut 5 Minuten unter Eiskühlung und tropft langsam 3.0 ml 30%ige Wasserstoffperoxidlösung zu. Das Reaktionsgemisch wird 30 Minuten gerührt und anschließend mit 10 ml gesättigter Natriumhydrogencarbonatlösung versetzt. Die Mischung wird dreimal mit Essigester extrahiert, mit Wasser gründlich gewaschen und über MgSO₄ getrocknet. Das Trockenmittel wird durch Filtration entfernt, das Lösungsmittel im Vakuum abgezogen und der Rückstand mit Dichlormethan/Essigester (4:1, Volumenteile) über Kieselgel 60 chromatographiert.

23.) 3-(6-Hydroxyhexyl)-6-methoxy-2-(4-methoxyphenyl)benzo[b]thiophen (110b)**Edukt: 3-(Hex-5-en-1-yl)-6-methoxy-2-(4-methoxyphenyl)benzo[b]thiophen (98b)**

farbloses Öl;

Ausbeute: 73 %

IR (Film)

3360 cm⁻¹

(s, br; -OH)

Methansulfonylierung von Alkoholen *

Unter Stickstoff werden 2.0 mmol eines primären Alkohols in 20 ml absolutem THF gelöst und mit 20.0 mmol Triethylamin (2.0 g, 2.8 ml) versetzt. Anschließend wird bei Raumtemperatur eine Lösung von 10.0 mmol Methansulfonylchlorid (1.4 g, 1.0 ml) in 5.0 ml absolutem THF langsam zugetropft. Es bildet sich sofort ein weißer Niederschlag. Nach 30minütigem Rühren versetzt man mit 30 ml gesättigter Natriumhydrogencarbonatlösung und extrahiert dreimal mit Essigester. Die vereinigten organischen Phasen werden mit gesättigter Natriumchloridlösung und Wasser gewaschen, über MgSO₄ getrocknet, filtriert und im Vakuum eingeeengt. Der Rückstand wird mittels Säulenchromatographie (Kieselgel 60) mit Dichlormethan als mobiler Phase gereinigt. Kristalline Produkte werden aus Ethanol umkristallisiert.

24.) 3-(6-Methansulfonyloxyhexyl)-6-methoxy-2-(4-methoxyphenyl)benzo[b]thiophen (113b)**Edukte: 3-(6-Hydroxyphenyl)-6-methoxy-2-(4-methoxyphenyl)benzo[b]thiophen (110b);****Methansulfonylchlorid**

farbloses Öl;

Ausbeute: 76 %

IR (Film)

1340 cm⁻¹; 1170 cm⁻¹(s, -SO₂O-)

Substitution mit Piperidin

Eine Lösung von 1.0 mmol Methansulfonat in 4 ml Acetonitril/Triethylamin (1:1, Volumenteile) wird mit 5.0 mmol Piperidin (0.43g, 0.5 ml) versetzt und über Nacht bei Raumtemperatur gerührt. Überschüssiges Piperidin wird zusammen mit dem Lösungsmittel im Vakuum abgezogen. Der Rückstand wird in Essigester aufgenommen, zweimal mit Wasser gewaschen und über MgSO_4 getrocknet. Das Trockenmittel wird durch Filtration entfernt, das Lösungsmittel im Vakuum abgezogen und der Rückstand mit Essigester/Triethylamin (30:1, Volumenteile) über Kieselgel 60 chromatographiert.

25.) 6-Methoxy-2-(4-methoxyphenyl)-3-(6-N-piperidinylhexyl)benzo[b]thiophen (116b)

Edukte: 3-(6-Methansulfonyloxyhexyl)-6-methoxy-2-(4-methoxyphenyl)benzo[b]thiophen (113b); Piperidin

gelbes Öl;

Ausbeute: 60%

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ = 1.10-1.80 (m; 14H, $-(\text{CH}_2)_7-$); 2.10-2.45 (m; 6H, $-\text{N}(\text{CH}_2)_3$); 2.80 (t; $^3\text{J} = 7\text{Hz}$; 2H, $=\text{CCH}_2\text{CH}_2$); 3.84 (s; 3H, $-\text{OCH}_3$); 3.86 (s; 3H, $-\text{OCH}_3$); 7.01 (dd; $^3\text{J} = 9\text{Hz}$; $^4\text{J} = 2\text{Hz}$; 1H, ArH); 7.31 (d; $^4\text{J} = 2\text{Hz}$; 1H, ArH); 7.61 (d; $^3\text{J} = 9\text{Hz}$; 1H, ArH); 6.97, 7.44 (AA'BB'; $^3\text{J} = 9\text{Hz}$; 4H, ArH).

Etherspaltung

Die Etherspaltung erfolgt analog der allgemeinen Vorschrift vor Verbindung 101b. Als Lösungsmittel wird die 20-fache Menge an absolutem Dichlormethan verwendet. Die Rohprodukte werden mit Essigester/Triethylamin/Ethanol-Gemischen über Kieselgel 60 chromatographiert. Die Produkte kristallisieren aus Dichlormethan/Essigester unter Zusatz von Hexan.

26.) 6-Hydroxy-2-(4-hydroxyphenyl)-3-(6-N-piperidinylhexyl)-benzo[b]thiophen (119b)

Edukt: 6-Methoxy-2-(4-methoxyphenyl)-3-(6-N-piperidinylhexyl)benzo[b]thiophen (116b);
Flußmittel für die Säulenchromatographie: Essigester/ NEt_3 /EtOH (10/10/1, V/V/V)

beige Kristalle;

Schmp.: 115°C unter Zersetzung

Ausbeute: 46%

Cyclisierung der 1,2-Diarylalkene *

* Ruwet, A. und Renson, M., Bull.Soc.Chim.Belg., 1970, 79, 593-599

Die Synthese wird nach der allgemeinen Vorschrift "Cyclisierung zu Benzo[b]-thiophen" durchgeführt. Es werden 2 Isomere isoliert, da die verwendeten 1,2-Diarylalkene als

Isomerengemische eingesetzt wurden. Als Nebenprodukte treten weitere Benzol[b]thiophenderivate auf, die am C4-Atom zusätzlich chloriert sind.

27.) 5-Methoxy-2-(4-methoxyphenyl)-3-methylbenzo[b]thiophen (90a)

Edukt: 2-(5-Methoxy-2-methylthiophenyl)-1-(4-methoxyphenyl)propen (145)

farblose Nadeln (EtOH); Schmp.: 106-107°C; Ausbeute: 41%

28.) 3-Ethyl-5-methoxy-2-(4-methoxyphenyl)benzo[b]thiophen (92a)

Edukt: 2-(5-Methoxy-2-methylthiophenyl)-1-(4-methoxyphenyl)but-1-en (147)

gelbe Kristalle (EtOH); Schmp.: 116-117°C; Ausbeute: 48%

29.) 5-Methoxy-2-(4-methoxyphenyl)-3-propylbenzo[b]thiophen (94a)

Edukt: 2-(5-Methoxy-2-methylthiophenyl)-1-(4-methoxyphenyl)pent-1-en (149)

farblose Kristalle (EtOH); Schmp.: 76-77°C; Ausbeute: 47%

Etherspaltung

Die Etherspaltung erfolgt analog der allgemeinen Vorschrift. Die Rohprodukte werden mittels Säulenchromatographie (Kieselgel 60) mit Dichlormethan/Essigester (9:1, Volumenteile) als mobiler Phase gereinigt. Die Produkte kristallisieren aus heißem Dichlormethan.

30.) 5-Hydroxy-2-(4-hydroxyphenyl)-3-methylbenzo[b]thiophen (102a)

Edukt: 5-Methoxy-2-(4-methoxyphenyl)-3-methylbenzo[b]thiophen (90a)

farblose Kristalle; Schmp.: 204-205°C; Ausbeute: 71%

31.) 3-Ethyl-5-hydroxy-2-(4-hydroxyphenyl)benzo[b]thiophen (104a)

Edukt: 3-Ethyl-5-methoxy-2-(4-methoxyphenyl)benzo[b]thiophen (92a)

farblose Kristalle; Schmp.: 173-174°C; Ausbeute: 78%

32.) 5-Hydroxy-2-(4-hydroxyphenyl)-3-propylbenzo[b]thiophen (106a)

Edukt: 5-Methoxy-2-(4-methoxyphenyl)-3-propylbenzo[b]thiophen (94a)

farblose Kristalle; Schmp.: 152-153°C; Ausbeute: 81%

Einführung einer Seitenkette in 2-Phenylbenzo[b]thiophene**a) 3-(6-Bromhexanoyl)-6-methoxy-2-(4-methoxyphenyl)benzo[b]thiophen**

Eine Lösung von 1,09 g (5,13 mmol) 6-Bromhexansäurechlorid in 50 ml 1,2-Dichlorethan wird mit 1,40 g (5,13 mmol) 6-Methoxy-2-(4-methoxyphenyl)benzo[b]thiophen¹ versetzt; anschließend werden 0,80 g (6,15 mmol) AlCl₃ in drei Portionen unter Rühren bei Raumtemperatur zugegeben. Nachdem man noch 1 Stunde gerührt hat, gießt man in Eiswasser und extrahiert mit Ether. Nach dem Waschen mit gesättigter NaCl-Lösung und Trocknen (MgSO₄) zieht man das Solvens ab und reinigt den Rückstand durch Säulenchromatographie (SiO₂; CH₂Cl₂/Petrolether 3: 1). Man erhält ein gelbes Öl in einer Ausbeute von 55 %.

b) 3-(6-Bromhexyl)6-methoxy-2-(4-methoxyphenyl)benzo[b]thiophen

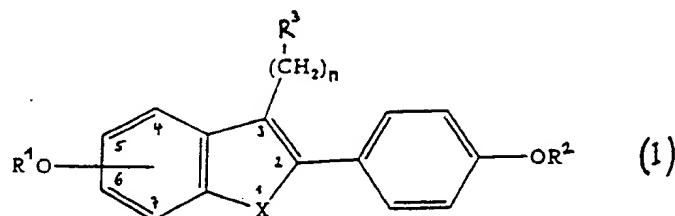
Unter Stickstoff werden 46,0 mg (1,21 mmol) LiAlH₄ in 1 ml trockenem Ether vorgelegt. Nach dem Abkühlen im Eisbad werden 161,6 mg (1,21 mmol) AlCl₃ in trockenem Ether^{1 ml} zugetropft. Nach einer Minute wird das Eisbad entfernt und 542,0 mg (1,21 mmol) 3-(6-Bromhexanoyl)-6-methoxy-2-(4-methoxyphenyl)benzo[b]thiophen in 2 ml trockenem Ether unter schwachem Sieden zugetropft. Nach 30 Minuten werden nacheinander unter Eiskühlung 2 ml Wasser und 2 ml 6N H₂SO₄ zugetropft. Die Mischung wird mit Ether extrahiert. Nach dem Waschen mit Wasser und Trocknen wird der Ether abgezogen und das Produkt aus n-Hexan umkristallisiert.

farblose Kristalle, Schmelzpunkt: 93-95°C, Ausbeute: 80 %

¹ Jones CD, Jevmikov MG, Pike AJ, Peters MK, Black LJ, Thompson AR, Falcone JF, Clemens JA; J.Med.Chem. 1984, 27, 1057-1066

PATENTANSPRÜCHE

1. 2-Phenylbenzo[b]furane und -thiophene der allgemeinen Formel I



worin R^1 und R^2 unabhängig voneinander ein Wasserstoffatom, eine Alkylgruppe mit 1 bis 10 Kohlenstoffatomen, eine Benzylgruppe, eine Gruppe $C(O)R^4$, wobei R^4 eine Alkyl- oder Alkyloxygruppe mit 1 bis 10 Kohlenstoffatomen oder ein Phenylrest ist, oder eine Carbamoylgruppe $-C(O)NR^5R^6$, wobei R^5 und R^6 unabhängig voneinander ein Wasserstoffatom oder eine Alkylgruppe mit 1 bis 10 Kohlenstoffatomen ist, und n eine ganze Zahl von 0 bis 12, wenn R^3 ein Wasserstoffatom ist oder n eine ganze Zahl von 4 bis 12, wenn R^3 eine Aminogruppe $-NR^7R^8$, wobei R^7 und R^8 unabhängig voneinander für ein Wasserstoffatom oder eine Alkylgruppe mit 1 bis 10 Kohlenstoffatomen oder R^7 - R^8 gemeinsam für eine Alkylengruppe $-(CH_2)_m-$ oder die Gruppe $-(CH_2)_2O(CH_2)_2-$

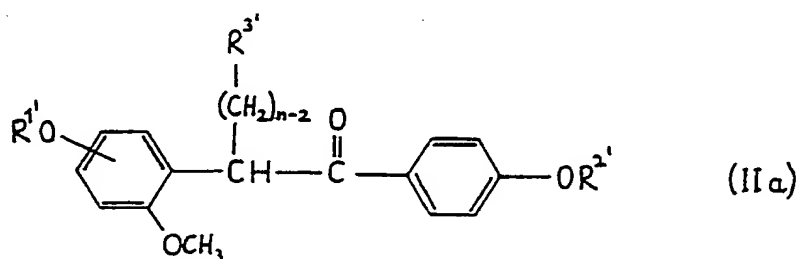
stehen oder R^3 eine Amidgruppe $-C(O)NR^7R^8$, wobei R^7 und R^8 die oben angegebenen Bedeutungen haben, oder R^3 eine Sulfinylgruppe $-S(O)R^9$, wobei R^9 der Rest $-(CH_2)_m(CF_2)_oCF_3$ und m und o 2, 3, 4, 5 oder 6 ist sowie

X ein Sauerstoff- oder Schwefelatom bedeuten.

- 2.) 5-Hydroxy-2-(4-hydroxyphenyl)benzo[b]furan
- 6-Hydroxy-2-(4-hydroxyphenyl)benzo[b]furan
- 5-Hydroxy-2-(4-hydroxyphenyl)-3-methylbenzo[b]furan
- 6-Hydroxy-2-(4-hydroxyphenyl)-3-methylbenzo[b]furan
- 3-Ethyl-5-hydroxy-2-(4-hydroxyphenyl)benzo[b]furan
- 3-Ethyl-6-hydroxy-2-(4-hydroxyphenyl)benzo[b]furan
- 5-Hydroxy-2-(4-hydroxyphenyl)-3-propylbenzo[b]furan
- 6-Hydroxy-2-(4-hydroxyphenyl)-3-propylbenzo[b]furan

3-Butyl-5-hydroxy-2-(4-hydroxyphenyl)benzo[b]furan
 3-Butyl-6-hydroxy-2-(4-hydroxyphenyl)benzo[b]furan
 5-Hydroxy-2-(4-hydroxyphenyl)-3-(6-N-piperidylhexyl)-benzo[b]furan
 6-Hydroxy-2-(4-hydroxyphenyl)-3-(6-N-piperidylhexyl)-benzo[b]furan
 6-Hydroxy-2-(4-hydroxyphenyl)benzo[b]thiophen
 6-Hydroxy-2-(4-hydroxyphenyl)-3-methylbenzo[b]thiophen
 3-Ethyl-6-hydroxy-2-(4-hydroxyphenyl)benzo[b]thiophen
 6-Hydroxy-2-(4-hydroxyphenyl)-3-propylbenzo[b]thiophen
 6-Hydroxy-2-(4-hydroxyphenyl)-3-(6-N-piperidylhexyl)-benzo[b]thiophen

- 3.) Verfahren zur Herstellung von 2-Phenylbenzo[b]furanen und -thiophenen der allgemeinen Formel I, dadurch gekennzeichnet, daß
- a) wenn X letztendlich Sauerstoff sein soll eine Verbindung der allgemeinen Formel IIa



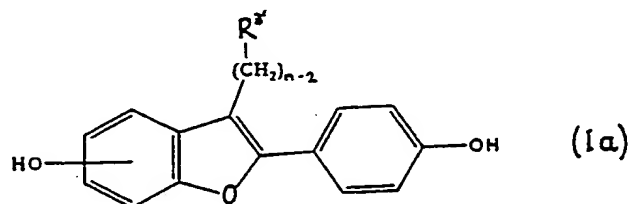
worin

R^1 und R^2 unabhängig voneinander je eine Alkylgruppe mit 1 bis 4 Kohlenstoffatomen sowie

R^3 entweder $-(CH_2)_2-R$, $-(CH_2)_2-Hal$, wobei Hal ein Halogenatom und insbesondere ein Bromatom ist, einen Vinylrest $-CH=CH_2$ oder einen Rest $-CH_2-C(O)NR^7R^8$

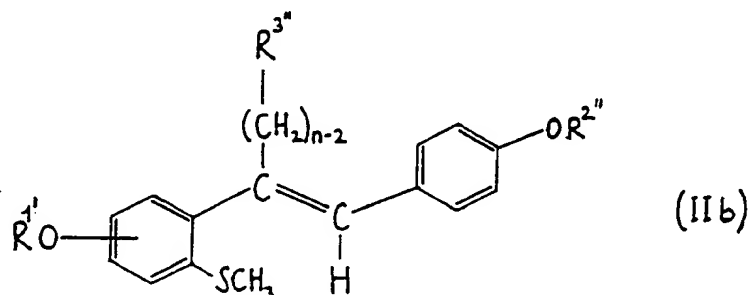
bedeuten

mit einer Lewis-Säure unter Spaltung der Ethergruppierungen zu einer Verbindung der allgemeinen Formel Ia



cyclisiert

und wenn $R^{3'}$ $-(CH_2)_2$ -Hal bedeutet, Hal durch Umsetzung der Verbindung der Formel Ia mit einem primären, sekundären oder cyclischen Amin der Formel HNR^7R^8 gegen den entsprechenden Aminrest $-NR^7R^8$ oder durch Umsetzung mit einem Fluoralkylthiol der Formel $H-S-R^9$ gegen den entsprechenden Thiofluoralkylrest $-S-R^9$ ausgetauscht und mit Wasserstoffperoxid oder einem anderen Oxidationsmittel zum Sulfoxid $-S(O)-R^9$ oxidiert oder wenn $R^{3'}$ einen Vinylrest bedeutet, durch endständige Hydroxylierung der vinylischen Doppelbindung, Überführung der erzeugten Hydroxygruppe in eine bessere Abgangsgruppe und diese analog zum Fall, daß $R^{3'}$ ein Halogenatom bedeutet gegen einen Aminrest $-NR^7R^8$ bzw. Thiofluoralkylrest $-S-R^9$ ausgetauscht und zum Sulfoxid $S(O)R^9$ oxidiert oder wenn $R^{3'}$ den Rest $-CH_2-C(O)NR^7R^8$ bedeutet, dieser als R^3 erhalten bleibt oder die Carbonylgruppe mit Lithium-aluminiumhydrid vollständig reduziert und die freien Hydroxygruppen gegebenenfalls verethert oder verestert, oder
b) wenn X letztendlich Schwefel sein soll, eine Verbindung der allgemeinen Formel IIb

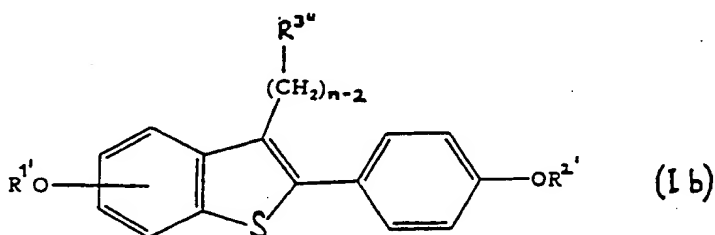


worin

$R^{1'}$ und $R^{2'}$ dieselbe Bedeutung wie in Formel IIa haben und $R^{3''}$ $-(CH_2)_2-R$, $-(CH_2)_2$ -Hal ein Halogenatom und insbesondere ein Bromatom ist, oder einen Vinylrest $-CH=CH_2$

bedeutet,

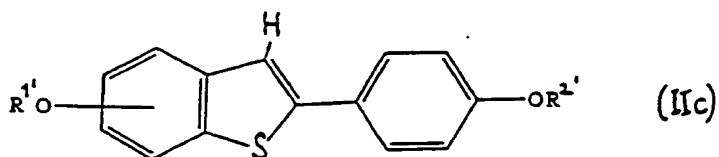
mit einem Gemisch aus Sulfurylchlorid und Pyridin zu dem entsprechenden Benzo[b]thiophenderivat der allgemeinen Formel Ib



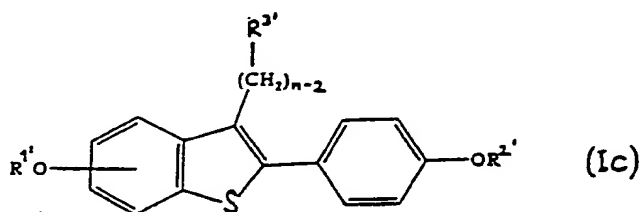
cyclisiert

und dann wenn $R^{3n}-(CH_2)_2-Hal$ oder einen Vinylrest $-CH=CH_2$ bedeutet wie unter a) für diese beiden Fälle angegeben die Verbindung der allgemeinen Formel Ib weiter umgesetzt wird und anschließend mit einer Lewis-Säure die Ethergruppierungen gegebenenfalls gespalten und die freien Hydroxygruppen gegebenenfalls verethert oder verestert werden, oder

c) wenn X letztendlich Schwefel sein soll, eine Verbindung der allgemeinen Formel II c



worin $R^{1'}$ und $R^{2'}$ dieselbe Bedeutung wie in Formel II a haben, mit einem Säurehalogenid der allgemeinen Formel $R^{3'}-(CH_2)_{n-3}-C(O)X$, wobei $R^{3'}$ und n dieselbe Bedeutung wie in Formel II a haben und X ein Chlor- oder Bromatom ist, acyliert und nachfolgend mit $LiAlH_4/AlCl_3$ zu einer Verbindung der allgemeinen Formel I c



reduziert und wie unter a) beschrieben weiter umgesetzt wird.

- 4.) Pharmazeutische Präparate, dadurch gekennzeichnet, daß sie mindestens eine Verbindung gemäß Anspruch 1 oder 2 sowie einen inerten, pharmazeutisch verträglichen Träger enthalten.
- 5.) Verwendung der Verbindungen gemäß Anspruch 1 oder 2 zur Herstellung von Arzneimitteln.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/DE92/00435

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

Int. Cl.⁵ : C07D 307/80; C07D 307/81; C07D 333/56; C07D 333/58; A61K 31/38;
A61K 31/34

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

Int. Cl.⁵ : C07D

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	EP, A, 0 124 369 (IMPERIAL CHEMICAL IND. PLC) 7 November 1984, see page 1, line 1 - page 2, line 22; claims; examples 11,12 see abstract	1,3-5
X	EP, A, 0 062 505 (ELI LILLY AND COMPANY) 13 October 1982, * see the whole document; in particular RN [63675-74-1]*	1,2,4,5
X	EP, A, 0 062 504 (ELI LILLY AND COMPANY) 13 October 1982, *see the whole document; in particular RN[84449-64-9] and [84449-63-8]*	1,2,4,5
X	EP, A, 0 062 503 (ELI LILLY AND COMPANY) 13 October 1982, see abstract; claims	1,2,4,5
X	JOURNAL OF MEDICINAL CHEMISTRY. Vol. 32 1989, WASHINGTON US pages 1700-1707; N. DURANI ET AL.: 'Structure-Activity Relationship of Antiestrogens: A study Using	1,2,5

☐ Further documents are listed in the continuation of Box C.

☐ See patent family annex.

* Special categories of cited documents:

"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance

"E" earlier document but published on or after the international filing date

"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)

"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means

"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art

"&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

14 August 1992 (14.08.92)

Date of mailing of the international search report

16 September 1992 (16.09.92)

Name and mailing address of the ISA/
European Patent Office

Authorized officer

Facsimile No.

Telephone No.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/DE92/00435

C (Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
	<p>Triarylbutenone, Benzofuran, and Triarylfuran Analogues as Models for Triarylethylenes and Triarylpropenones' * see the whole article and in particular RN [1838-44-4]*</p> <p>---</p>	
X	<p>JOURNAL OF MEDICINAL CHEMISTRY. Vol. 27, 1984, WASHINGTON US pages 1057-1066; CH. D. JONES ET AL.: 'Antiestrogenes. 2. Structure-Activity Studies in a Series of 3-Aroyl-2-arylbenzo[b]thiophene Derivatives Leading to [6-Hydroxy-2-(4-hydroxyphenyl)benzo[b]thien-3-yl][4-[2-(1-piperidinyloxy)]-phenyl] methanone Hydrochloride (LY156758), a Remarkably Effective Estrogen Antagonist with Only Minimal...' * see the whole article and in particular RN [63676-22-2], [63675-74-1], [84449-63-8], [84449-64-9] and [90433-54-8] *</p> <p>---</p>	1,2,5
X	<p>CHIMICA TERAPEUTICA. Vol. 4, 1973, FR pages 398-411; C. GOLDENBERG ET AL.: 'Recherches dans la série des benzofurannes. LII. Synthèse de dérivés d'hydroxy-5 ou -6 p-hydroxyphényl-2 ou -3 benzofurannes' see pages 398-399; paragraph 1; Table III</p> <p>---</p>	1,2,5
X	<p>CHEMICAL ABSTRACTS, Vol.113, No.5, 30 July 1990, Columbus, Ohio, US; abstract No.34694W, H. NAITO ET AL.: 'Benzofurans as medicinal bactericides and fungicides' page 48; column 1; see abstract & JP, A, 0 248 524 (SATO PHARMACEUTICAL CO., LTD.) 19 February 1990</p> <p>---</p>	1,2,5
P,X	<p>CHEMICAL ABSTRACTS, Vol. 116, No.12 30 March 1992, Columbus, Ohio, US; abstract No. 120397W, S. ERBER ET AL.: '2-Phenylbenzo[b]furans: relationship between structure, estrogen receptor affinity and cytostatic activity against mammary tumor cells' page 18; column 2; see abstract & ANTI-CANCER DRUG DES. Vol. 6, No.5, 1991, pages 417-426;</p> <p>---</p>	1-5
P,X	<p>CHEMICAL ABSTRACTS, Vol. 117, No.3, 20 July 1992, Columbus, Ohio, US; abstract No.20038F, E. VON ANGERER ET AL.: '3-Alkyl-2-phenylbenzo[b]thiophenes: nonsteroidal estrogen antagonists with mammary tumor inhibiting activity.' page 39; column 1;</p> <p>---</p>	1-5

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/DE92/00435

C (Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
	<p>see abstract &J. STEROID BIOCHEM. MOL. BIOL. Vol. 41, 1992, pages 557-562; -----</p>	

ANNEX TO THE INTERNATIONAL SEARCH REPORT ON INTERNATIONAL PATENT APPLICATION NO.

DE 9200435
SA 59650

This annex lists the patent family members relating to the patent documents cited in the above-mentioned international search report.
The members are as contained in the European Patent Office EDP file on
The European Patent Office is in no way liable for these particulars which are merely given for the purpose of information. 14/08/92

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
EP-A-0124369	07-11-84	AU-B- 560583	09-04-87
		AU-A- 2743784	01-11-84
		CA-A- 1246566	13-12-88
		JP-A- 59219256	10-12-84
		US-A- 4904661	27-02-90
		US-A- 5021414	04-06-91
		US-A- 4732912	22-03-88
EP-A-0062505	13-10-82	US-A- 4380635	19-04-83
		CA-A- 1167036	08-05-84
		GB-A, B 2096608	20-10-82
		JP-A- 57181079	08-11-82
		SU-A- 1138028	30-01-85
		AU-B- 555658	02-10-86
		AU-A- 8226582	07-10-82
		EP-A- 0062503	13-10-82
		EP-A, B 0062504	13-10-82
		GB-A, B 2097392	03-11-82
		GB-A, B 2097788	10-11-82
		JP-A- 57181081	08-11-82
		SU-A- 1155157	07-05-85
		US-A- 4418068	29-11-83
EP-A-0062504	13-10-82	US-A- 4358593	09-11-82
		CA-A- 1167037	08-05-84
		GB-A, B 2097392	03-11-82
		JP-A- 57183788	12-11-82
		SU-A- 1155157	07-05-85
		AU-B- 555658	02-10-86
		AU-A- 8226582	07-10-82
		EP-A- 0062503	13-10-82
		EP-A, B 0062505	13-10-82
		GB-A, B 2097788	10-11-82
		GB-A, B 2096608	20-10-82
		JP-A- 57181081	08-11-82
		US-A- 4418068	29-11-83
EP-A-0062503	13-10-82	AU-B- 555658	02-10-86
		AU-A- 8226582	07-10-82
		EP-A, B 0062504	13-10-82

**ANNEX TO THE INTERNATIONAL SEARCH REPORT
ON INTERNATIONAL PATENT APPLICATION NO.**

DE 9200435
SA 59650

This annex lists the patent family members relating to the patent documents cited in the above-mentioned international search report.
The members are as contained in the European Patent Office EDP file on
The European Patent Office is in no way liable for these particulars which are merely given for the purpose of information. 14/08/92

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
EP-A-0062503		EP-A, B 0062505	13-10-82
		GB-A, B 2097392	03-11-82
		GB-A, B 2097788	10-11-82
		GB-A, B 2096608	20-10-82
		JP-A- 57181081	08-11-82
		SU-A- 1155157	07-05-85
		US-A- 4418068	29-11-83

JP-A-0248524	19-02-90	None	

I. KLASSEIFIKATION DES ANMELDUNGSGEGENSTANDS (bei mehreren Klassifikationssymbolen sind alle anzugeben)⁶

Nach der Internationalen Patentklassifikation (IPC) oder nach der nationalen Klassifikation und der IPC

Int.Kl. 5 C07D307/80;
A61K31/38;C07D307/81;
A61K31/34

C07D333/56;

C07D333/58

II. RECHERCHIERTE SACHGEBIETERecherchierte Mindestprüfstoff ⁷

Klassifikationssystem

Klassifikationssymbole

Int.Kl. 5

C07D

Recherchierte nicht zum Mindestprüfstoff gehörende Veröffentlichungen, soweit diese unter die recherchierten Sachgebiete fallen ⁸**III. EINSCHLAGIGE VERÖFFENTLICHUNGEN** ⁹

Art. ^o	Kennzeichnung der Veröffentlichung ¹¹ , soweit erforderlich unter Angabe der maßgeblichen Teile ¹²	Betr. Anspruch Nr. ¹³
X	EP,A,0 124 369 (IMPERIAL CHEMICAL IND. PLC) 7. November 1984 siehe Seite 1, Zeile 1 - Seite 2, Zeile 22; Ansprüche; Beispiele 11,12 siehe Zusammenfassung	1,3-5
X	EP,A,0 062 505 (ELI LILLY AND COMPANY) 13. Oktober 1982 * das ganze Dokument; insbesondere RN [63675-74-1] *	1,2,4,5
X	EP,A,0 062 504 (ELI LILLY AND COMPANY) 13. Oktober 1982 * das ganze Dokument; insbesondere RN [84449-64-9] und [84449-63-8] *	1,2,4,5
X	EP,A,0 062 503 (ELI LILLY AND COMPANY) 13. Oktober 1982 siehe Zusammenfassung; Ansprüche	1,2,4,5

^o Besondere Kategorien von angegebenen Veröffentlichungen ¹⁰:

- "A" Veröffentlichung, die den allgemeinen Stand der Technik definiert, aber nicht als besonders bedeutsam anzusehen ist
- "E" älteres Dokument, das jedoch erst am oder nach dem internationalen Anmeldedatum veröffentlicht worden ist
- "L" Veröffentlichung, die geeignet ist, einen Prioritätsanspruch zweifelhaft erscheinen zu lassen, oder durch die das Veröffentlichungsdatum einer anderen im Recherchenbericht genannten Veröffentlichung belegt werden soll oder die aus einem anderen besonderen Grund angegeben ist (wie ausgeführt)
- "O" Veröffentlichung, die sich auf eine mündliche Offenbarung, eine Benutzung, eine Ausstellung oder andere Maßnahmen bezieht
- "P" Veröffentlichung, die vor dem internationalen Anmeldedatum, aber nach dem beanspruchten Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist

- "T" Spätere Veröffentlichung, die nach dem internationalen Anmeldedatum oder dem Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist und mit der Anmeldung nicht kollidiert, sondern nur zum Verständnis des der Erfindung zugrundeliegenden Prinzips oder der ihr zugrundeliegenden Theorie angegeben ist
- "X" Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann nicht als neu oder auf erfinderischer Tätigkeit beruhend betrachtet werden
- "Y" Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann nicht als auf erfinderischer Tätigkeit beruhend betrachtet werden, wenn die Veröffentlichung mit einer oder mehreren anderen Veröffentlichungen dieser Kategorie in Verbindung gebracht wird und diese Verbindung für einen Fachmann naheliegend ist
- "&" Veröffentlichung, die Mitglied derselben Patentfamilie ist

IV. BESCHEINIGUNG

Datum des Abschlusses der internationalen Recherche

14. AUGUST 1992

Absenddatum des internationalen Recherchenberichts

16. UZ 92

Internationale Recherchenbehörde

EUR PAISCHES PATENTAMT

Unterschrift des bevollmächtigten Belegschaften

B. Paisdor

III. EINSCHLAGIGE VERÖFFENTLICHUNGEN (Fortsetzung von Blatt 2)		Betr. Anspruch Nr.
Art °	Kennzeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der maßgeblichen Teile	
X	<p>JOURNAL OF MEDICINAL CHEMISTRY. Bd. 32, 1989, WASHINGTON US Seiten 1700 - 1707; N. DURANI ET AL.: 'Structure-Activity Relationship of Antiestrogens: A Study Using Triarylbutenone, Benzofuran, and Triarylfuran Analogues as Models for Triarylethylenes and Triarylpropenones' * der ganze Artikel und insbesondere RN [1838-44-4] *</p> <p>---</p>	1,2,5
X	<p>JOURNAL OF MEDICINAL CHEMISTRY. Bd. 27, 1984, WASHINGTON US Seiten 1057 - 1066; CH. D. JONES ET AL.: 'Antiestrogenes. 2. Structure-Activity Studies in a Series of 3-Aroyl-2-arylbenzo[b]thiophene Derivatives Leading to [6-Hydroxy-2-(4-hydroxyphenyl)benzo[b]thien-3-yl][4-[2-(1-piperidinyl)ethoxy]-phenyl] methanone Hydrochloride (LY156758), a Remarkably Effective Estrogen Antagonist with Only Minimal...' * der ganze Artikel und insbesondere RN [63676-22-2], [63675-74-1], [84449-63-8], [84449-64-9] und [90433-54-8] *</p> <p>---</p>	1,2,5
X	<p>CHIMICA THERAPEUTICA. Bd. 4, 1973, FR Seiten 398 - 411; C. GOLDENBERG ET AL.: 'Recherches dans la série des benzofurannes. LII. Synthèse de dérivés d'hydroxy-5 ou -6 p-hydroxyphényl-2 ou -3 benzofurannes' siehe Seite 398 - Seite 399, Absatz 1; Tabelle III</p> <p>---</p>	1,2,5
X	<p>CHEMICAL ABSTRACTS, vol. 113, no. 5, 30. Juli 1990, Columbus, Ohio, US; abstract no. 34694W, H. NAITO ET AL.: 'Benzofurans as medicinal bactericides and fungicides' Seite 48 ; Spalte 1 ; siehe Zusammenfassung & JP,A,0 248 524 (SATO PHARMACEUTICAL CO., LTD.) 19. Februar 1990</p> <p>---</p> <p style="text-align: center;">-/-</p>	1,2,5

III. EINSCHLAGIGE VERÖFFENTLICHUNGEN (Fortsetzung von Blatt 2)		
Art °	Kennzeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der maßgeblichen Teile	Betr. Anspruch Nr.
P,X	CHEMICAL ABSTRACTS, vol. 116, no. 12, 30. März 1992, Columbus, Ohio, US; abstract no. 120397W, S. ERBER ET AL.: '2-Phenylbenzo[b]furans: relationship between structure, estrogen receptor affinity and cytostatic activity against mammary tumor cells' Seite 18 ; Spalte 2 ; siehe Zusammenfassung & ANTI-CANCER DRUG DES. Bd. 6, Nr. 5, 1991, Seiten 417 - 426; ---	1-5
P,X	CHEMICAL ABSTRACTS, vol. 117, no. 3, 20. Juli 1992, Columbus, Ohio, US; abstract no. 20038F, E. VON ANGERER ET AL.: '3-Alkyl-2-phenylbenzo[b]thiophenes: nonsteroidal estrogen antagonists with mammary tumor inhibiting activity.' Seite 39 ; Spalte 1 ; siehe Zusammenfassung & J. STEROID BIOCHEM. MOL. BIOL. Bd. 41, 1992, Seiten 557 - 562; ---	1-5

ANHANG ZUM INTERNATIONALEN RECHERCHENBERICHT ÜBER DIE INTERNATIONALE PATENTANMELDUNG NR.

DE 9200435
SA 59650

In diesem Anhang sind die Mitglieder der Patentfamilien der im obengenannten internationalen Recherchenbericht angeführten Patentdokumente angegeben.
Die Angaben über die Familienmitglieder entsprechen dem Stand der Datei des Europäischen Patentamts am 14/08/92
Diese Angaben dienen nur zur Unterrichtung und erfolgen ohne Gewähr.

14/08/92

Im Recherchenbericht angeführtes Patentdokument	Datum der Veröffentlichung	Mitglied(er) der Patentfamilie	Datum der Veröffentlichung
EP-A-0124369	07-11-84	AU-B- 560583	09-04-87
		AU-A- 2743784	01-11-84
		CA-A- 1246566	13-12-88
		JP-A- 59219256	10-12-84
		US-A- 4904661	27-02-90
		US-A- 5021414	04-06-91
		US-A- 4732912	22-03-88
EP-A-0062505	13-10-82	US-A- 4380635	19-04-83
		CA-A- 1167036	08-05-84
		GB-A, B 2096608	20-10-82
		JP-A- 57181079	08-11-82
		SU-A- 1138028	30-01-85
		AU-B- 555658	02-10-86
		AU-A- 8226582	07-10-82
		EP-A- 0062503	13-10-82
		EP-A, B 0062504	13-10-82
		GB-A, B 2097392	03-11-82
		GB-A, B 2097788	10-11-82
		JP-A- 57181081	08-11-82
		SU-A- 1155157	07-05-85
		US-A- 4418068	29-11-83
EP-A-0062504	13-10-82	US-A- 4358593	09-11-82
		CA-A- 1167037	08-05-84
		GB-A, B 2097392	03-11-82
		JP-A- 57183788	12-11-82
		SU-A- 1155157	07-05-85
		AU-B- 555658	02-10-86
		AU-A- 8226582	07-10-82
		EP-A- 0062503	13-10-82
		EP-A, B 0062505	13-10-82
		GB-A, B 2097788	10-11-82
		GB-A, B 2096608	20-10-82
		JP-A- 57181081	08-11-82
		US-A- 4418068	29-11-83
EP-A-0062503	13-10-82	AU-B- 555658	02-10-86
		AU-A- 8226582	07-10-82
		EP-A, B 0062504	13-10-82

EPO FORM P0673

Für nähere Einzelheiten zu diesem Anhang : siehe Amtsblatt des Europäischen Patentamts, Nr.12/82

**ANHANG ZUM INTERNATIONALEN RECHERCHENBERICHT
ÜBER DIE INTERNATIONALE PATENTANMELDUNG NR.**

DE 9200435
SA 59650

In diesem Anhang sind die Mitglieder der Patentfamilien der im obengenannten internationalen Recherchenbericht angeführten Patentdokumente angegeben.

Die Angaben über die Familienmitglieder entsprechen dem Stand der Datei des Europäischen Patentamts am
Diese Angaben dienen nur zur Unterrichtung und erfolgen ohne Gewähr.

14/08/92

Im Recherchenbericht angeführtes Patentdokument	Datum der Veröffentlichung	Mitglied(er) der Patentfamilie	Datum der Veröffentlichung
EP-A-0062503		EP-A, B 0062505	13-10-82
		GB-A, B 2097392	03-11-82
		GB-A, B 2097788	10-11-82
		GB-A, B 2096608	20-10-82
		JP-A- 57181081	08-11-82
		SU-A- 1155157	07-05-85
		US-A- 4418068	29-11-83

JP-A-0248524	19-02-90	Keine	

EPO FORM P0473